

**SYNTHESE RAPIDE DE 14 β -HYDROXYSTEROIDES VIA LA REACTION DE
DIELS-ALDER TRANSANNULAIRE AYANT LE CYCLE A AROMATIQUE ET
FONCTIONNALISE EN C17 ET C18**

par

LUC OUELLET

**mémoire présenté au Département de chimie
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)**

**FACULTE DES SCIENCES
UNIVERSITE DE SHERBROOKE**

Sherbrooke, Québec, Canada, octobre 1996



National Library
of Canada

Acquisitions and
Bibliographic Services

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque nationale
du Canada

Acquisitions et
services bibliographiques

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*

Our file *Notre référence*

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-21808-2

***"Ne te fie pas à ta propre intelligence,
mais place toute ta confiance dans le Seigneur."***

Proverbes 3, 5

SOMMAIRE

Ce mémoire décrit une nouvelle méthode générale de synthèse d'analogues de 14 β -hydroxystéroïdes via une réaction de Diels-Alder transannulaire effectuée sur un triène macrocyclique de géométrie *trans-cis-cis*. Les différentes approches étudiées en vue de l'obtention de ce triène macrocyclique sont décrites ainsi que l'obtention de certains dérivés des 14 β -hydroxystéroïdes.

REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, je désire remercier le professeur Pierre Deslongchamps pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans ses laboratoires. Je le remercie également pour ses judicieux conseils et pour m'avoir appris ce qu'est la recherche et l'importance de la persévérance.

Egalement, je voudrais remercier tous mes collègues de laboratoire, en particulier Louis Barriault et Rico Lavoie pour l'aide apportée ainsi que leur amitié.

J'aimerais aussi remercier Normand Pothier pour la RMN, Gaston Boulay pour la spectroscopie de masse, Marc Drouin pour la cristallographie rayons-X, Yves Dory pour la modélisation moléculaire et Marie-Marthe Leroux pour ses mille et un petits services.

Finalement, je veux remercier mes parents pour leur support tout au long de mon cheminement scolaire ainsi que mon épouse Manon pour sa patience, son dévouement et son amour inconditionnel.

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE.....	iii
REMERCIEMENTS	iv
TABLE DES MATIERES.....	v
LISTE DES ABREVIATIONS.....	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES SCHEMAS.....	xi
 INTRODUCTION.....	 1
1. Les glycosides cardioactifs.....	1
2. La réaction de Diels-Alder.....	2
3. Description du projet.....	3
 RESULTATS ET DISCUSSION	 6
1. Rétrosynthèse	6
2. Stratégie 1	7
3. Stratégie 2	9
4. Stratégie 3	15
5. Stratégie 4	18
6. Stratégie 5	21
7. Stratégie 6	21
8. Stratégie 7	32
8.1 Macrocyclisation	32
8.2 Elimination	35
8.3 Diels-Alder transannulaire	37
 CONCLUSION.....	 42
 PARTIE EXPERIMENTALE.....	 44
1. Remarques générales.....	44
2. Réactions	46

ANNEXES.....	82
BIBLIOGRAPHIE.....	117

LISTE DES ABREVIATIONS

APTS:	Acide <i>p</i> -toluènesulfonique
Ac ₂ O:	Anhydride acétique
add. lente:	Addition lente
<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -Butyllithium
C:	Carbone
°C:	Degré Celcius
CSC:	<i>Cis-syn-cis</i>
DAT:	Diels-Alder transannulaire
DBU:	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène
DMAP:	Diméthylaminopyridine
DMS:	Sulfure de diméthyle
DMSO:	Sulfoxyde de diméthyle
EVE:	Ethylvinyle éther
g:	Gramme
H:	Proton
h:	Heure
HMPA:	Hexaméthylphosphoramide
HOMO:	Highest occupied molecular orbital
Hz:	Hertz
IR:	Infrarouge
L:	Litre
LiAlH ₄ :	Hydruure d'aluminium et de lithium
LUMO:	Lowest unoccupied molecular orbital
M:	Molaire
M ⁺ :	Masse ionisée
mg:	Milligramme
µg:	Microgramme
MHz:	Mégahertz
min:	Minute
mL:	Millilitre
mmol:	Millimole

μmol :	Micromole
MsCl:	Chlorure de méthanesulfonyle
NMO:	N-méthylmorpholine
<i>p</i> :	<i>para</i>
Piv:	Pivaloate
ppm:	Partie par million
PPTS:	<i>p</i> -Toluènesulfonate de pyridinium
RMN:	Résonance magnétique nucléaire
SM:	Spectre de Masse
<i>t</i> :	<i>tert</i>
t.a.:	Température ambiante
TBAF:	Fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS:	<i>t</i> -Butyldiméthylsilyle
TCC:	<i>Trans-cis-cis</i>
THF:	Tétrahydrofurane
TMAD:	N, N, N', N',Tétraméthylazodicarboxylate
TSC:	<i>Trans-syn-cis</i>
TST:	<i>Trans-syn-trans</i>
TTC:	<i>Trans-syn-cis</i>

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1: Différents essais de protection de l'alcool secondaire 15.....	12
Tableau 2: Différents essais d'élimination.....	36

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Exemple de glycosides cardioactifs.....	2
Figure 2: Conformation d'un triène macrocyclique TCC menant à l'état de transition de la réaction de Diels-Alder transannulaire (DAT).....	5
Figure 3: Structure cristalline (rayons-X) du tétracycle 59 démontrant clairement la stéréochimie TSC aux jonctions des cycles B-C et C-D.	39

LISTES DES SCHEMAS

Schéma 1.....	4
Schéma 2.....	6
Schéma 3.....	10
Schéma 4.....	11
Schéma 5.....	13
Schéma 6.....	14
Schéma 7.....	16
Schéma 8.....	17
Schéma 9.....	19
Schéma 10	20
Schéma 11	22
Schéma 12	23
Schéma 13	24
Schéma 14	25
Schéma 15	26
Schéma 16	27
Schéma 17	29
Schéma 18	30
Schéma 19	31
Schéma 20	33
Schéma 21	34
Schéma 22	38
Schéma 23	40
Schéma 24	43

INTRODUCTION

Depuis les temps immémoriaux, l'homme a toujours cherché à percer les secrets de la matière que ce soit pour des fins utilitaires ou simplement pour en connaître la composition. Nous n'avons qu'à penser à la préparation du bronze, il y a de cela trois mille ans avant J.C., à l'utilisation de l'oxyde de plomb comme peinture par les civilisations grecques, au sulfure de mercure (rouge à lèvres) et au carbonate de plomb (fard à joues) utilisés par les Romaines comme produits de beauté.¹ À cette époque, la chimie n'était pas encore une science exacte reconnue et tous tentaient d'expliquer les phénomènes selon leur propre conviction en grande partie religieuse et souvent basée sur des mythes et des pratiques mystérieuses.

Quelques siècles plus tard, la chimie devint une science exacte, mais à cette période, les chimistes ne s'intéressaient qu'aux substances obtenues des organismes vivants.² Ils se sont vite aperçus que les composés d'origine animale ou végétale étaient principalement constitués de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote. Certains d'entre eux avaient des propriétés médicinales très intéressantes et c'est depuis des centaines d'années qu'on les utilise dans le traitement de divers types de maladies.

1. Les glycosides cardioactifs

Les glycosides cardioactifs (digitalis) sont des stéroïdes 14β -hydroxy et sont utilisés depuis plusieurs centaines d'années. Les Egyptiens³ et les Romains les utilisaient comme expectorant, stimulant cardiaque et diurétique. Ceux-ci sont extraits d'une plante nommée *digitalis purpurea* et on les retrouve ayant différentes structures et sous des quantités variées. Ils sont encore utilisés de nos jours dans le traitement des maladies cardiovasculaires et le produit le plus prescrit est la digoxine. (figure. 1)

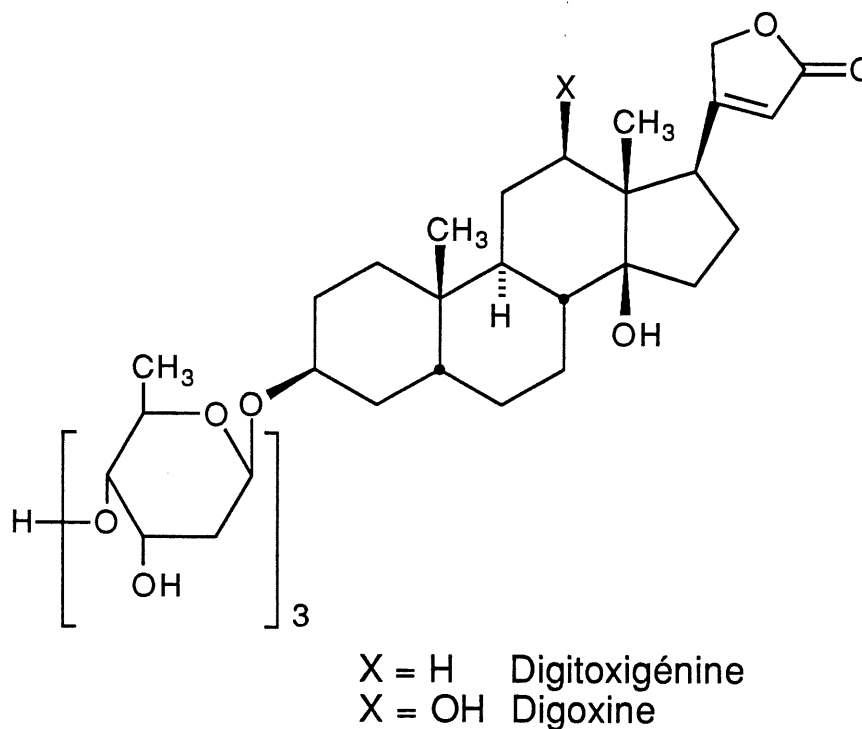


Figure 1. Exemple de glycosides cardioactifs

La principale activité biologique⁴ des glycosides cardioactifs est la capacité d'augmenter la force des contractions myocardiques (effet inotropique positif). Cet effet inotropique positif résulte de l'inhibition de l'enzyme membranaire Na^+ , K^+ -ATPase responsable du maintien de la concentration élevée en Na^+ et K^+ dans le liquide intracellulaire. Malheureusement ils sont très toxiques car une dose thérapeutique peut correspondre jusqu'à 60% de la dose létale d'où le grand intérêt de synthétiser des analogues aussi puissants tout en étant beaucoup moins toxiques.

2. La réaction de Diels-Alder

Lorsque Kurt Alder et Otto Diels découvrirent la réaction qui porte maintenant leurs noms, ils étaient loin de se douter de la grande puissance et de l'importance de cette réaction aurait éventuellement en synthèse organique. Grâce à celle-ci,

en une seule étape, nous pouvons former deux liens carbone-carbone et créer jusqu'à quatre centres asymétriques. Lorsque l'on contraint le diène et le diénophile dans un macrocycle, cela a pour résultat de limiter les conformations possibles⁵ pour l'état de transition de la réaction de Diels-Alder et du même coup augmenter le contrôle de la stéréochimie des nouveaux centres formés.

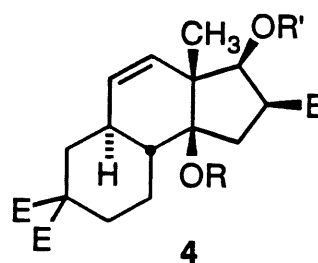
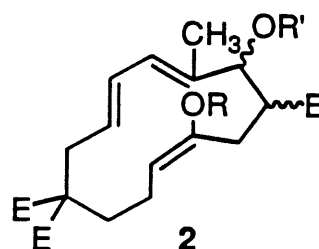
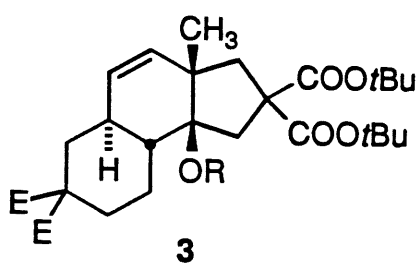
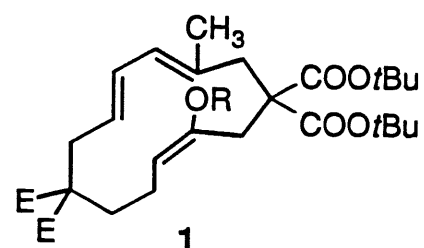
Tel qu'illustré dans la figure 2 et selon les études réalisées récemment dans nos laboratoires⁵, si l'on fait subir une réaction de Diels-Alder transannulaire (DAT) sur un macrocycle à treize membres de géométrie *trans-cis-cis* (TCC), cela devrait nous conduire uniquement au tricycle B.C.D [6.6.5] de stéréochimie trans-syn-cis (TSC). En effet Soucy⁶ et Langlois^{7a} de notre laboratoire ont démontré qu'en effectuant une réaction de Diels-Alder transannulaire sur un macrocycle à treize membres de géométrie TCC 1 et 2 (schéma 1), ils obtenaient un seul produit, soit les tricycles B.C.D [6.6.5] 3, 4 et 5 de stéréochimie TSC identique à celle retrouvée dans les 14 β -hydroxystéroïdes pour les cycles B, C, et D.

3. Description du projet

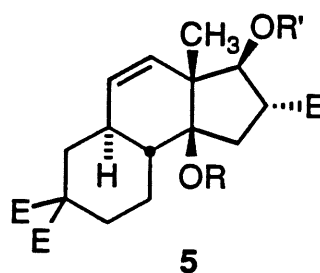
Mon projet de maîtrise s'inspire des résultats de Soucy et Langlois et consiste à synthétiser un triène macrocyclique 6 (schéma 2) de géométrie TCC possédant un cycle A aromatique. Par la suite en effectuant une réaction de Diels-Alder transannulaire, on devrait obtenir le tétracycle [6.6.6.5] 7 de géométrie TSC hautement fonctionnalisé qui se prête bien à la synthèse d'analogues des 14 β -hydroxystéroïdes. Par ce travail, une nouvelle voie de synthèse de stéroïdes cardioactifs pourrait donc être réalisée.

Soucy

Langlois



+



R = MOM
R' = TBDMS
E = COOCH₃

Schéma 1

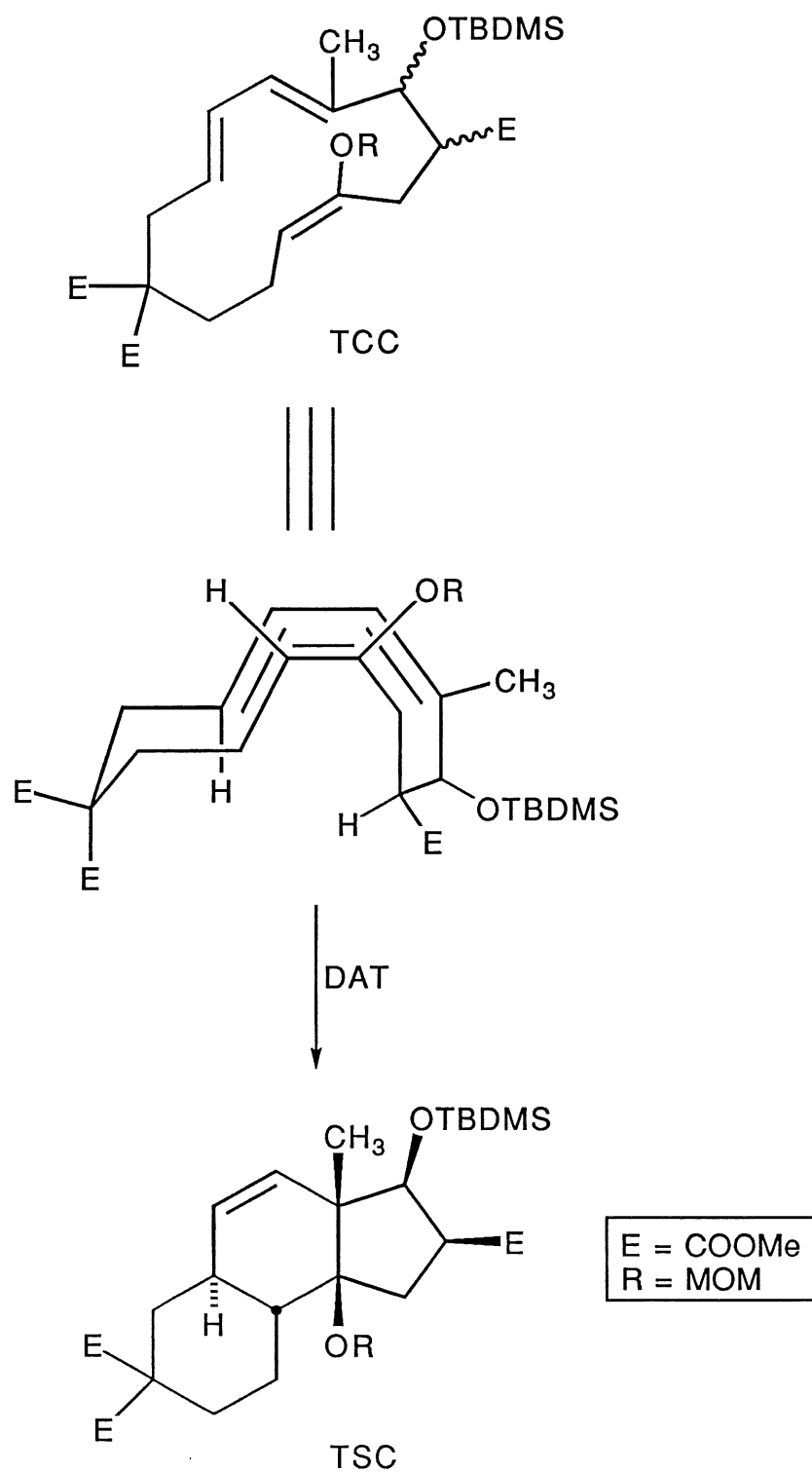


Figure 2. Conformation d'un triène macrocyclique TCC menant à l'état de transition de la réaction de Diels-Alder transannulaire (DAT).

RESULTATS ET DISCUSSION

1. Rétrosynthèse

En se basant sur les résultats intéressants obtenus par Soucy et Langlois, il devient très évident que le squelette principal (figure. 1) des 14β -hydroxystéroïdes peut provenir d'une réaction de Diels-Alder transannulaire sur le triène macrocyclique TCC 6 à 13 membres. Plusieurs voies s'offrent à nous pour la construction du triène 6, et les différentes approches essayées seront discutées.

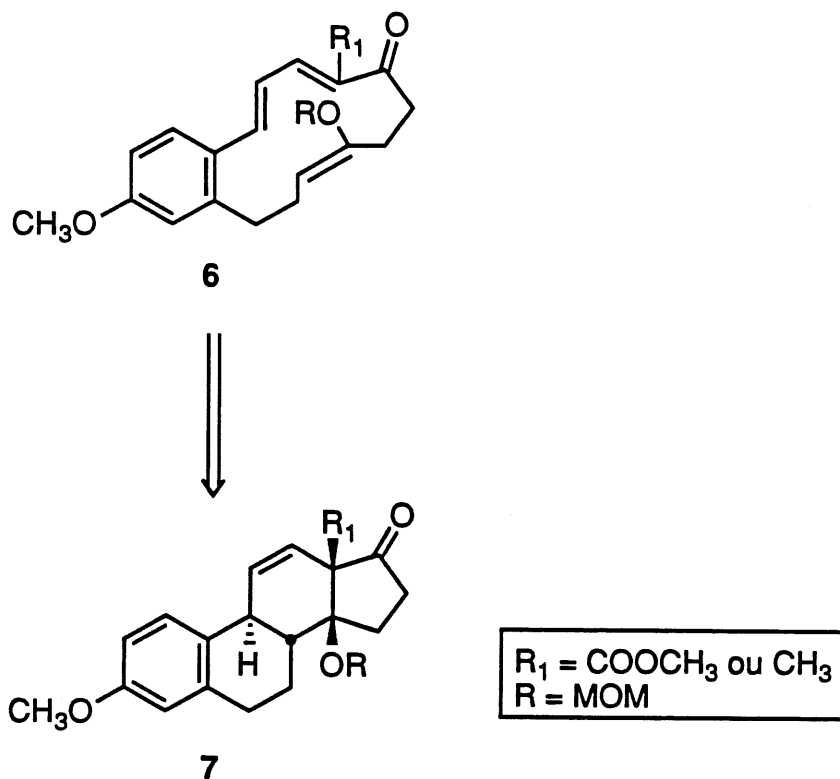


Schéma 2

2. Stratégie 1

Cette première stratégie fut développée par Langlois^{7b} et les travaux de ce dernier ont dû être repris dans le but d'améliorer le faible rendement de certaines étapes (schémas 3, 4, 5 et 6). Dans un premier temps la réduction de la 6-méthoxy 1-tétralone **8** était effectuée avec le borohydrure de sodium dans l'éthanol et suivie d'une déshydratation de l'alcool correspondant à l'aide d'acide *p*-toluènesulfonique ce qui nous conduisait à l'oléfine correspondante **9**. Des problèmes de manipulations et de rendement ont été rencontrés lors de la réduction avec le borohydrure de sodium et l'utilisation d'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofurane se sont avérées beaucoup plus simple et efficace pour cette réaction. La déshydratation est effectuée dans les conditions mentionnées ci-haut, et l'oléfine **9** est obtenue dans un rendement de 85% pour les deux étapes. Cette dernière subit une réaction d'ozonolyse dans le méthanol et l'hydroperoxyde formé est traité avec le sulfure de diméthyle produisant le dialdéhyde **10**. Etant très instable, celui-ci subit une première réaction de Wittig de type Horner-Emmons⁸ avec le phosphonate 2-méthoxyméthoxy-2-triméthylphosphonoéthanoate^{8,9,10,11} pour donner l'oléfine **11** avec un rapport E/Z de 20/1. Les deux isomères sont séparables par chromatographie-éclair. Une deuxième réaction de Wittig de type Horner-Emmons⁸ est effectuée sur l'oléfine **11** avec le phosphonate diéthyle N-méthoxy-N-méthylcarbomoylméthyle¹² selon les conditions usuelles pour nous donner l'oléfine **12** avec un rapport E/Z de >90/1. À cette étape Langlois utilisait l'hydrure de diisobutylaluminium comme agent réducteur. Il a essayé différentes conditions sans jamais obtenir plus 50% de rendement pour l'aldéhyde-alcool **13**. De nouvelles conditions ont été mises au point et l'amide-ester **12** est maintenant réduit à l'aide d'hydrure d'aluminium et de lithium à -78°C pour donner dans un rendement de 78% l'aldéhyde-alcool **13**. Le milieu réactionnel est traité avec le sulfate de sodium décahydraté à 0°C pour éviter de réduire l'aldéhyde-alcool **13** au diol correspondant. À noter que intermédiaire **13** est le point de départ de toutes les autres stratégies. L'aldéhyde-alcool **13** est ensuite protégé avec le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le tétrahydrofurane, puis l'aldéhyde **14** réagit avec le dianion de l'acétoacétate de méthyle dans les conditions de Weiler¹³ pour nous conduire au β -céto-ester **15**.

dans un rendement de 81%. Le mélange de diastéréoisomères ne pose pas de problème à ce niveau, parce que plus tard dans la séquence, il y aura élimination de cet alcool secondaire pour générer la deuxième double liaison du diène. Plusieurs groupements protecteurs ont été utilisés pour protéger l'alcool secondaire **15** et celui qui s'est avéré le plus efficace a été le groupement acétate, parce qu'il est à la fois un bon groupement protecteur ainsi qu'un bon groupe partant. D'autres tentatives de protection de l'alcool secondaire **15** (tableau 1) ont été essayées par exemple avec le benzoate, mais dans les conditions de déprotection du *t*-butyldiméthylsilyle avec le fluorure de tétrabutylammonium cela donnait encore plus de produits d'élimination **18 a, b**. Egalement dans le cas du groupement pivaloate nous obtenions, selon les conditions de réaction, deux produits. Le groupement carbonate a été employé, mais cela nous a conduit directement à un produit de cyclisation avec le groupement carbonate. La protection à l'aide du méthoxypropène donne le produit protégé, mais se déprotège très rapidement à la moindre petite trace d'acide. En utilisant le triflate de triisopropylsilyle, seulement des produits de décomposition sont obtenus. L'utilisation du chlorure de méthoxyméthyléther nous a donné seulement 50% de produit protégé tandis qu'avec l'éthylvinyle éther, nous avons obtenu 100% de protection de l'alcool secondaire **15**. Dans un premier temps l'alcool **15** est donc protégé avec l'anhydride acétique en présence de triéthylamine et diméthylaminopyridine, suivi d'une déprotection de l'alcool silylé **16** à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium. Cela nous conduit à l'alcool primaire **17** dans un bon rendement de 80%. Dans cette dernière réaction, il est important de noter que la quantité d'ions fluorure ne soit pas supérieure à 2.0 équivalents, parce qu'il se produit une réaction d'élimination de l'acétate qui nous conduit à un mélange indésirable de diènes *trans-cis* et *trans-trans* **18 a, b**. Ensuite le chlorure allylique **18** est obtenu dans les conditions développées par Meyers¹⁴ dans un rendement de 72%. Plusieurs autres méthodes existantes ont été essayées pour générer le chlorure **18** mais aucune n'a donné le résultat attendu.

Par la suite une réaction de macrocyclisation est effectuée avec le chlorure **18** et cela nous a conduits au macrocycle **19** dans un rendement décevant de 30%. Plusieurs conditions ont été tentées (concentration, addition lente, différents solvants, différentes températures) et le rendement n'a jamais dépassé 30%. Ce

faible rendement pourrait s'expliquer par la grande facilité d'élimination du groupement acétate. Cette réaction secondaire d'élimination serait plus rapide que la macrocyclisation dans les conditions de réaction. De plus, les produits obtenus lors de l'élimination de l'acétate, qui donne un mélange de diène *trans-trans* et *trans-cis* **18 a, b**, ne peuvent se macrocycliser facilement dû à la grande rigidité du diène. Celui-ci étant conjugué avec le cycle aromatique, cela a pour effet de limiter énormément l'approche du diène et du chlorure. Avec le peu de produit obtenu, la deuxième double liaison du diène est générée en traitant le macrocycle **19** avec le 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène à reflux dans le benzène. Cette deuxième double liaison du triène **20** est majoritairement de géométrie *cis* dans un rapport 5/1. À ce niveau-ci nous nous sommes retrouvés dans la même position que Langlois, c'est-à-dire que nous avons obtenu qu'une très petite quantité du triène **20** et que la réaction de Diels-Alder n'a pu être explorée de manière significative. Cette stratégie a été abandonnée dû au faible rendement de la macrocyclisation et au problème d'élimination de l'acétate.

3. Stratégie 2

Dans cette approche, le but était de construire directement le diène ayant la bonne géométrie, soit *trans-cis*, et de tenter de macrocycliser selon les conditions usuelles. Ainsi avec la bonne géométrie au niveau du diène, nous pourrions confirmer la validité de l'hypothèse mentionnée dans la stratégie 1. La synthèse (schémas 7 et 8) commence avec le synthon **14** qui subit une réaction de Wittig avec le phosphonate éthyl bis(trifluoroéthoxy) 2-phosphinopropionate¹⁵ développé par Clark-Still¹⁶, en présence d'amidure d'hexaméthyldisilazane de potassium et d'éther couronne 18-C-6. L'oléfine **21** de géométrie *cis* est obtenue dans un excellent rendement de 95% (rapport *cis/trans* >100/1). À cette étape quelques tentatives d'alkylation ont été tentées avec l'anion de l'acétate de *t*-butyle dans le but de générer immédiatement le β -céto-ester mais seul le produit de départ a été retrouvé. Cela est probablement dû à la faible réactivité de l'ester qui est fortement conjugué avec le cycle aromatique. L'ester est donc réduit à l'aide de l'hydruire de diisobutylaluminium pour donner l'alcool **22** avec un

STRATEGIE 1

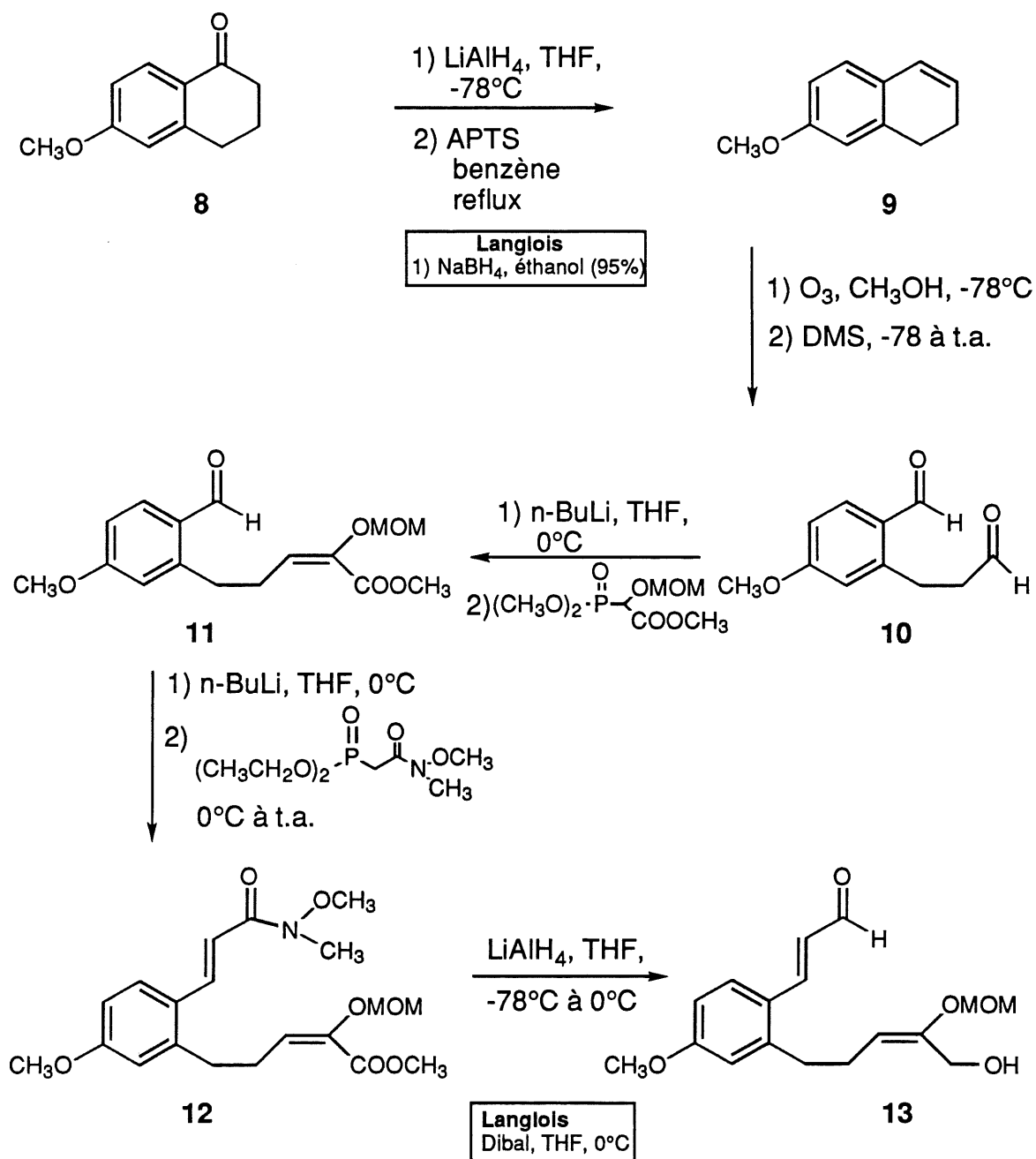


Schéma 3

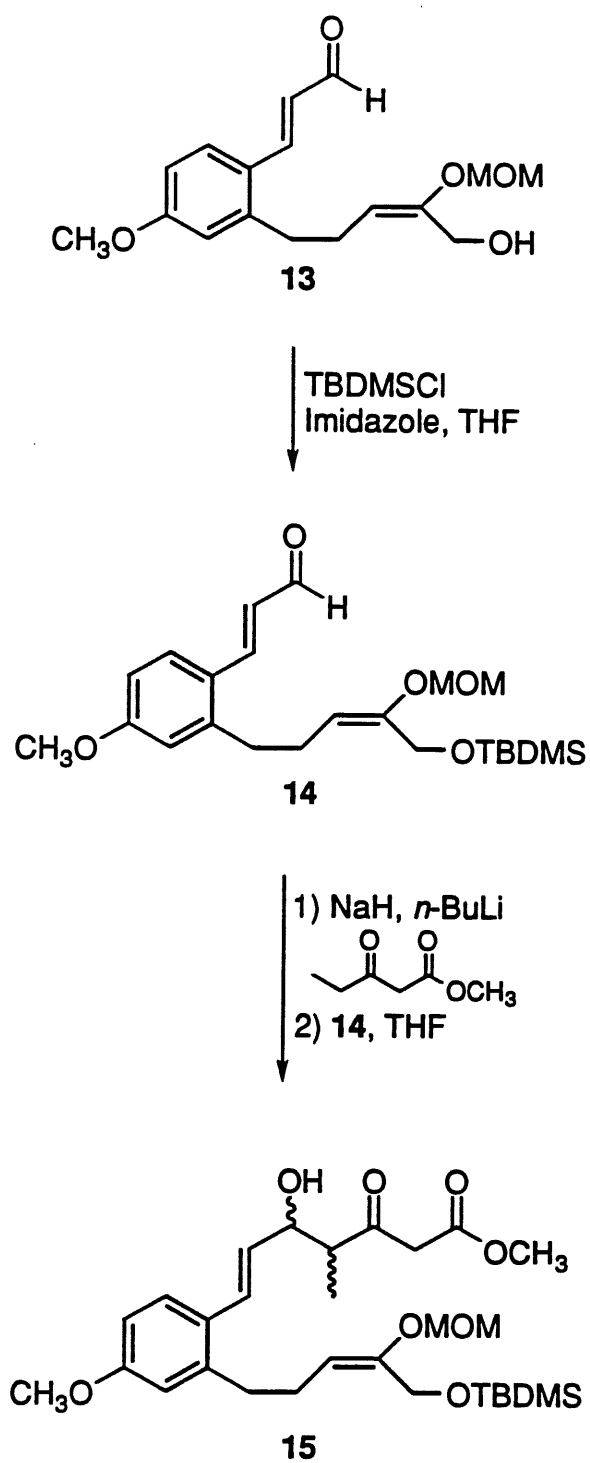
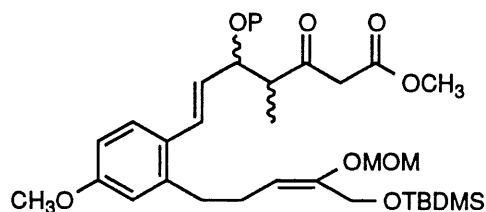


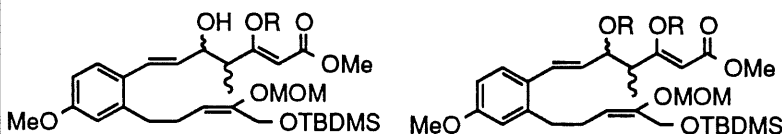
Schéma 4

Tableau 1: Différents essais de protection de l'alcool secondaire **15**.**15**

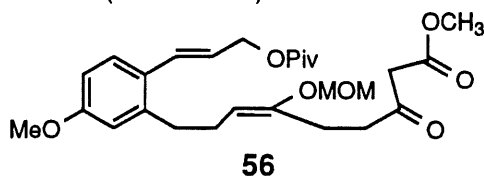
P = H

Lorsque P =

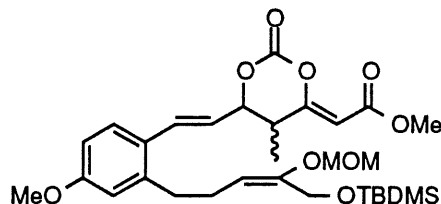
- 1) Benzoate : Elimine plus rapidement que l'acétate lors de la déprotection du TBDMS.
- 2) Pivaloate : Selon les conditions, nous obtenons :



mais dans ce cas -ci, avec les conditions idéales, (PvCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C) le produit désiré est obtenu (R = Pivaloate).

**56**

- 3) Carbonate : Donne le produit de cyclisation.



- 4) Méthoxy propène (MOP) : Trop sensible en milieu acide.
- 5) TIPS triflate : Obtient seulement des produits de décomposition.
- 6) MOMCl + NaI : 50 % de produit protégé seulement.
- 7) Ethyl vinyl éther (EVE) 100 % de de produit protégé.

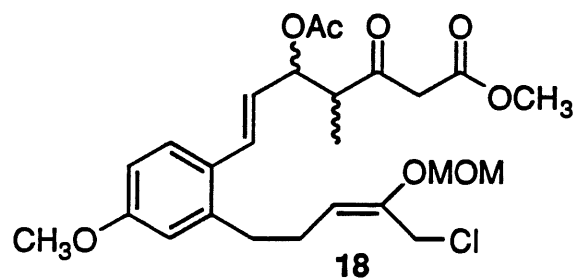
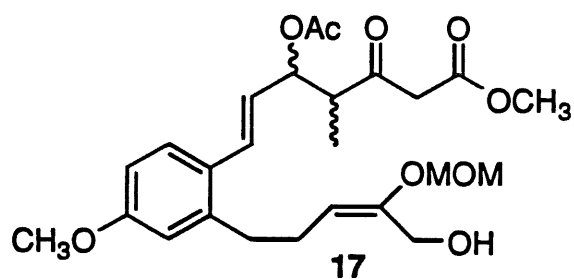
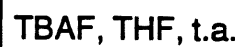
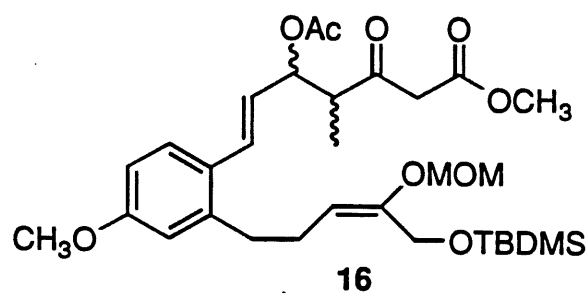
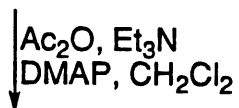
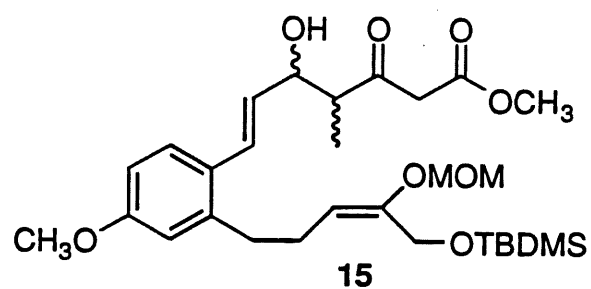


Schéma 5

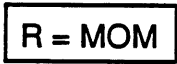


Schéma 6

rendement de 94% et l'alcool **22** est oxydé avec le perruthénate de tétrapropylammonium en présence de N-méthylmorpholine à l'aldéhyde **23**. Plusieurs tentatives d'alkylation avec l'anion de l'acétate de *t*-butyle et avec le réactif de Reformatsky correspondant, ont été effectuées pour générer l'alcool-ester **24** mais aucune réaction ne s'est produite. Seul le produit de départ est retrouvé. Avec l'insuccès à synthétiser le triène **25** en utilisant un β -céto-ester comme connecteur dans la réaction de macrocyclisation, une nouvelle approche a été essayée, soit de changer le connecteur β -céto-ester pour une β -céto-sulfone.

4. Stratégie 3

Faisant suite à la stratégie 2, le but est maintenant de construire le même diène que précédemment; tout en utilisant une β -céto-sulfone¹⁷ comme connecteur. Dans un premier temps (schémas 9 et 10), l'intermédiaire **21** réagit avec le dianion de la méthylphényle sulfone¹⁷ dans le tétrahydrofurane et la β -céto-sulfone **26** est obtenue dans un rendement de 90%. Par la suite, il ne reste qu'à déprotéger l'alcool silylé dans les conditions usuelles, puis générer le chlorure allylique **28** dans les conditions de Meyers¹⁴ à partir de l'alcool **27**. La réaction de macrocyclisation est tentée dans les conditions usuelles utilisées dans nos laboratoires, et cela a donné le macrocycle **29** dans un rendement très faible variant entre 10% et 15%. Deux raisons pourraient expliquer ce mauvais rendement. Premièrement, la très grande rigidité du diène dû au fait qu'il est conjugué avec le cycle aromatique, rend l'approche entre la β -céto-sulfone et le chlorure très difficile. De plus, l'anion est très délocalisé sur la sulfone, ceci le rendant beaucoup moins agressif. Des essais de Diels-Alder transannulaire ont été effectués sur le macrocycle **29** obtenu, mais il a été impossible de confirmer la présence de produits de réaction étant donné la faible quantité de produit disponible. Cette approche a été abandonnée parce que le rendement de macrocyclisation était trop faible.

STRATEGIE 2

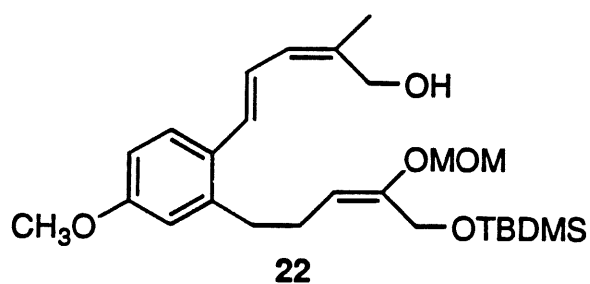
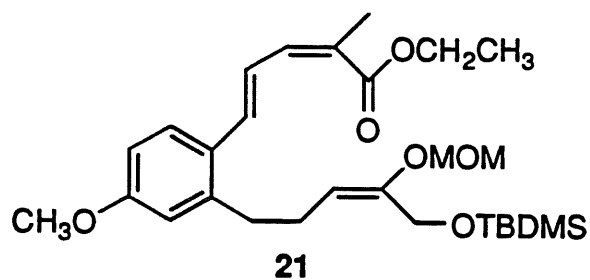
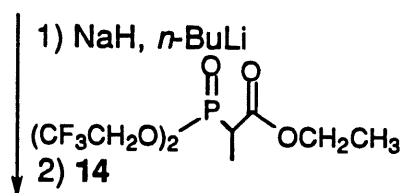
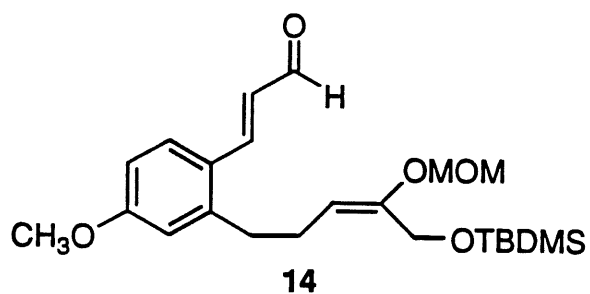


Schéma 7

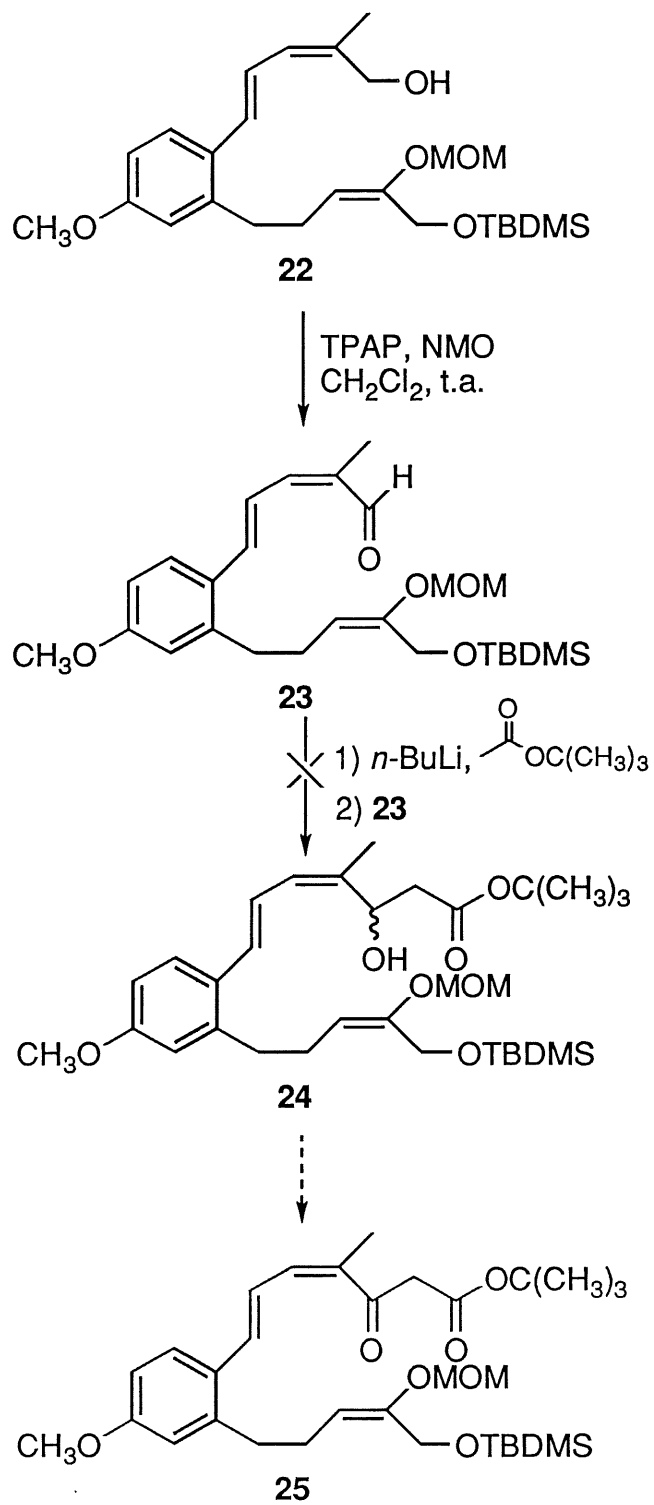
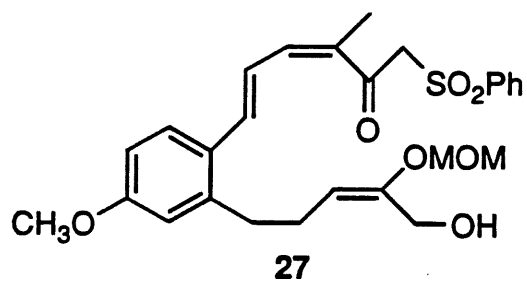
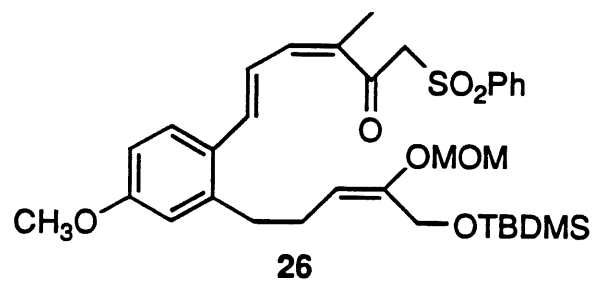
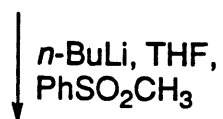
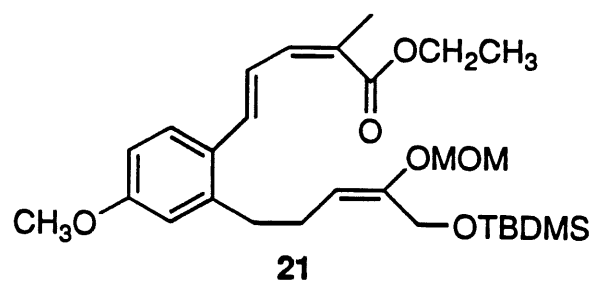


Schéma 8

5. Stratégie 4

Les résultats obtenus dans l'approche précédente, nous indiquent clairement que nous devons dans un premier temps, effectuer la réaction de macrocyclisation, et par la suite générer la deuxième double liaison du diène. Ayant déjà en main une certaine quantité de l'alcool **15** et sachant que l'éthylvinyle éther est un excellent groupement protecteur (tableau 1), nous avons décidé de refaire la même séquence que dans l'approche 1 ayant comme groupement protecteur un groupe éthoxyéthyle acétal au lieu de l'acétate. L'alcool **15** est donc protégé avec l'éthylvinyle éther en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium pour donner quantitativement le β -céto-ester **31** (schémas 11 et 12). De la même façon que la stratégie 1, l'alcool silylé **31** est déprotégé dans les conditions usuelles: puis le chlorure allylique **33** est généré de **32**, selon les conditions développées par Meyers. Par la suite, une réaction de macrocyclisation est effectuée sur le chlorure **33** et cela nous a conduit à un macrocycle avec un rendement moyen de 42%. Nous pensions alors avoir obtenu le macrocycle **34**. Plusieurs tentatives d'élimination du groupe éthoxyéthyle ont été effectuées (schéma 13) sur le macrocycle dans le but d'obtenir le triène **35**, mais aucune réaction n'a donné le produit désiré. Suite à ces résultats, des essais de décarboxylation ont aussi été tentés et aucune des méthodes employées n'a donné le produit de décarboxylation désiré **36**. Le seul produit obtenu fût un acide et pour confirmer ce résultat étonnant, cet acide a été traité avec du diazométhane et après la réaction, le macrocycle de départ a été retrouvé. Il est très peu probable que dans les conditions de décarboxylation utilisées, le β -céto-ester soit demeuré sous forme de β -céto-acide **37** au lieu de donner le produit de décarboxylation. La seule façon raisonnable qui peut expliquer ce résultat, est que le macrocycle obtenu est celui de O-alkylation **38** et non celui de C-alkylation **34** comme il était prévu. Cependant nous n'avons pas de preuve formelle étant donné qu'il y a trois centres asymétriques non-contrôlés dans la molécule ce qui donne un spectre RMN ^1H très complexe, rendant l'analyse très difficile. Cette stratégie a été mise de côté vu l'incertitude au niveau du produit de macrocyclisation obtenu, ainsi que le faible rendement de la macrocyclisation.

STRATEGIE 3**Schéma 9**

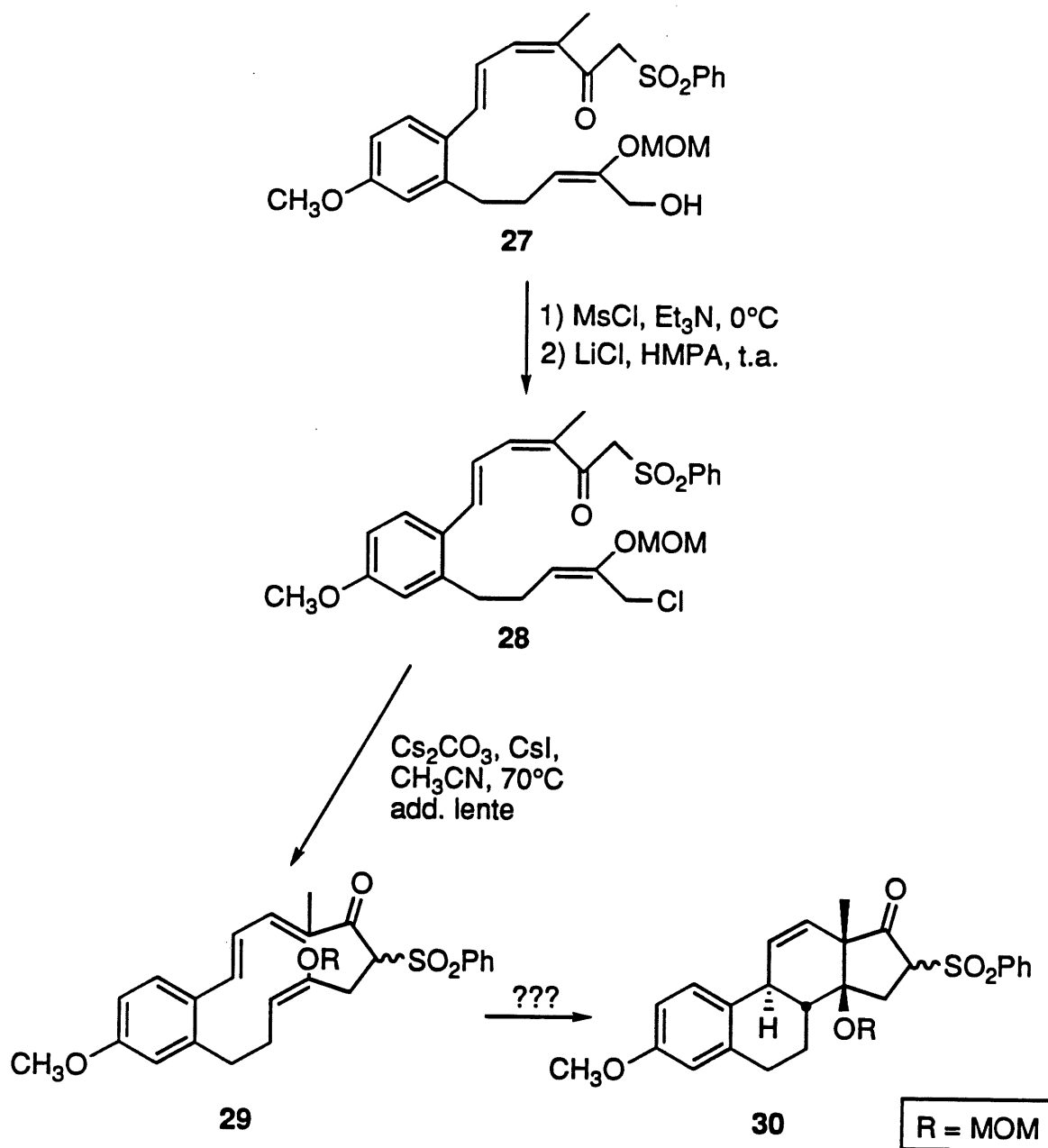
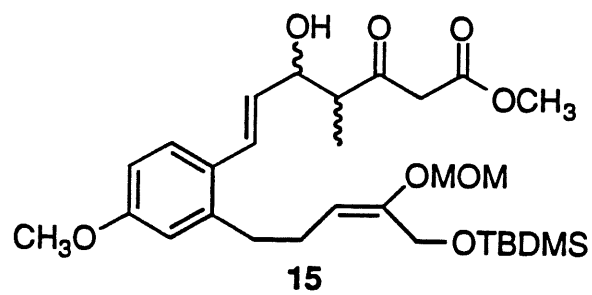
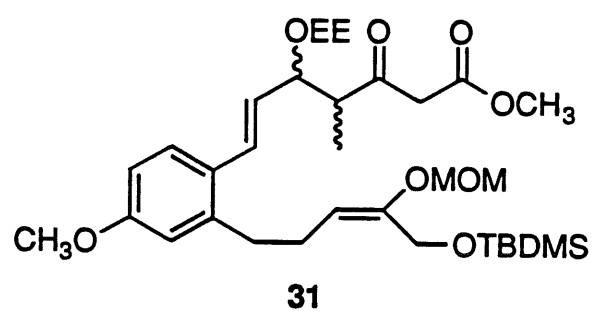


Schéma 10

STRATEGIE 4



EVE, PPTS,
CH₂Cl₂, t.a.



TBAF, THF, t.a.

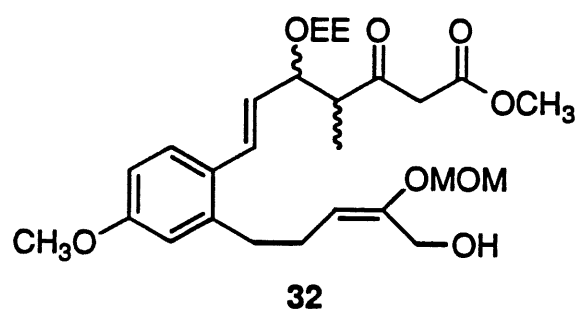
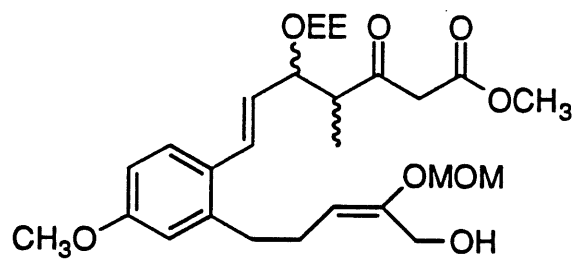
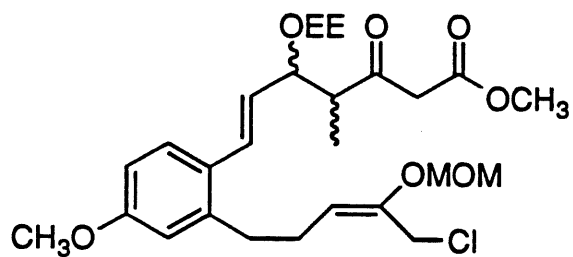
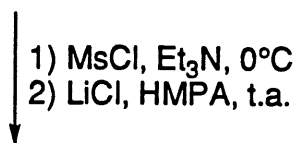


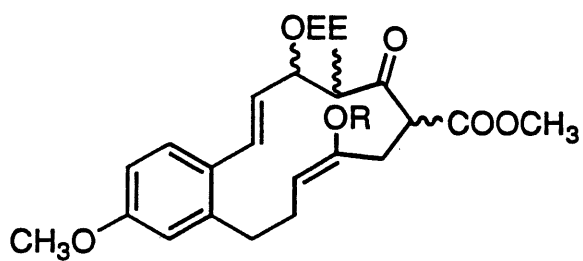
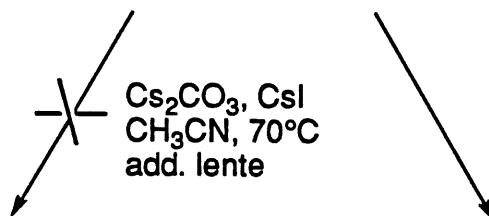
Schéma 11



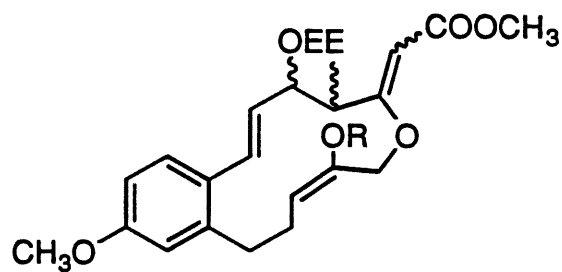
32



33



34



38

R = MOM

Schéma 12

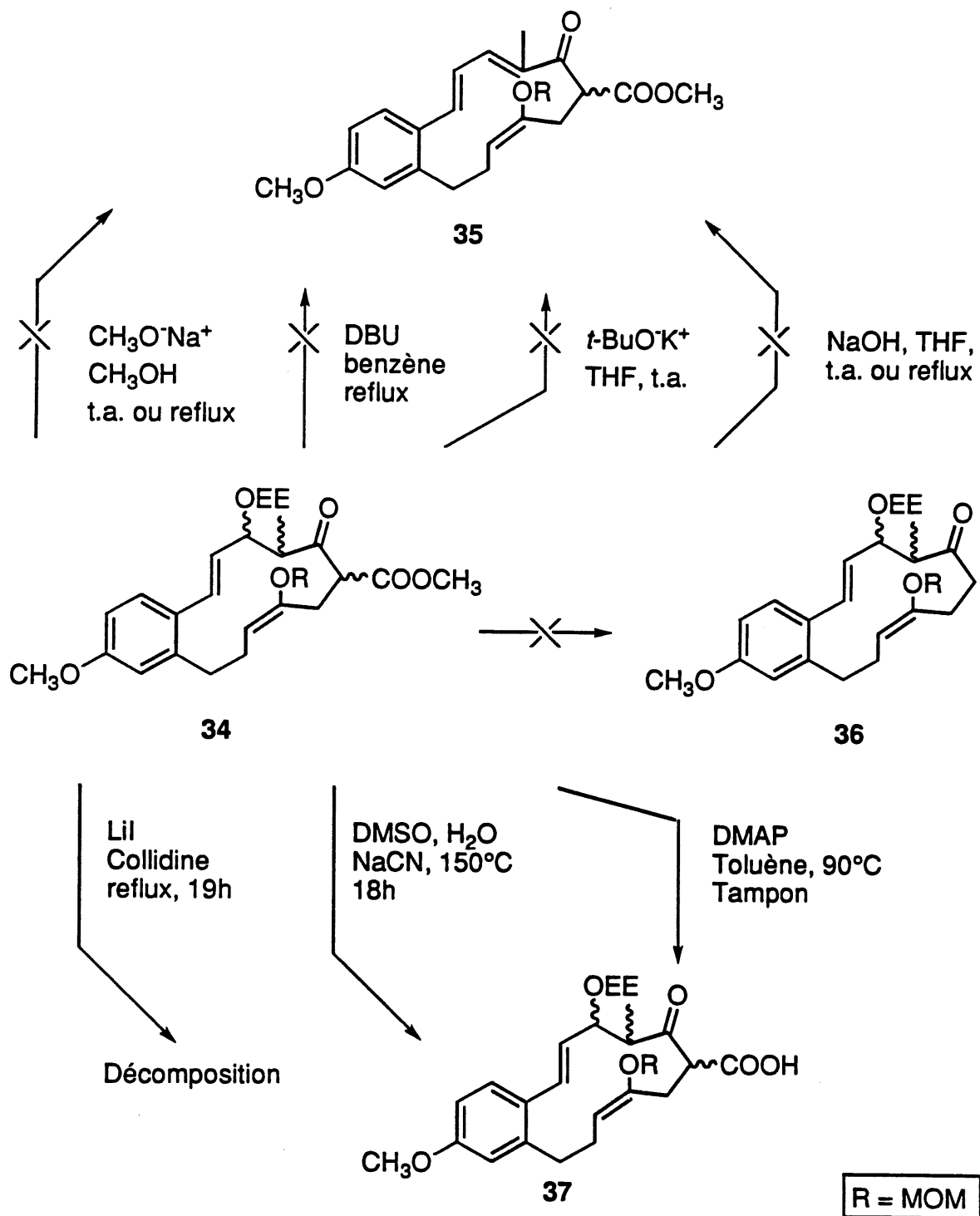


Schéma 13

6. Stratégie 5

Pour éviter d'obtenir le produit de O-alkylation, nous avons décidé de refaire la même séquence que la stratégie 5 en ayant cette fois-ci, une β -céto-sulfone au lieu d'un β -céto-ester comme connecteur. La séquence (schémas 14 et 15) débute avec l'aldéhyde **14** qui subit une réaction d'alkylation avec l'anion du propionate de méthyle qui conduit à l'alcool secondaire **39** dans un rendement de 82%. Celui-ci est protégé avec un groupement éthoxyéthyle acétal pour donner l'ester **40**. Par la suite, cet ester **40** réagit avec le dianion de la méthylphényle sulfone pour donner la β -céto-sulfone **41** dans un rendement de 93%. La déprotection de l'alcool silylé et la formation du chlorure allylique sont effectuées dans les conditions usuelles et cela nous amène au chlorure **43**. Une réaction de macrocyclisation est effectuée avec le chlorure **43** à l'aide de carbonate de césium, d'iodure de césium dans l'acétonitrile à 70°C. Nous obtenons le macrocycle **45** dans un rendement acceptable variant entre 60-70%. Nous avons d'abord assigné la structure **44** à ce macrocycle. Cependant les transformations subséquentes d'hydrogénolyse de la sulfone (iodure de samarium¹⁸ et amalgame de sodium¹⁹) ne se sont pas avérées très concluantes, aucune réaction n'ayant fonctionné. Il en a été de même pour les essais d'élimination de l'alcool secondaire protégé sous forme d'éthoxyéthyle acétal, aucune réaction d'élimination n'ayant été observée. On a donc tiré les mêmes conclusions que pour l'approche précédente, le produit majoritaire de la macrocyclisation est probablement celui de la O-alkylation **45** et non celui de la C-alkylation **44**.

7. Stratégie 6

Jusqu'à présent, la stratégie était d'avoir le connecteur (β -céto-ester ou β -céto-sulfone) au "nord" de la molécule et le chlorure au "sud". Avec tous les problèmes rencontrés, la possibilité de placer le connecteur sur la partie "sud" de la molécule fût envisagée. Avec toutes les informations obtenues lors des stratégies précédentes, il nous apparaissait possible de reprendre les travaux précédents en inversant seulement la position du connecteur et du chlorure. Durant les dernières années, plusieurs chercheurs^{20,21,22,23,24} ont utilisés un β -céto-phosphonate et un aldéhyde comme connecteurs dans la synthèse de

STRATEGIE 5

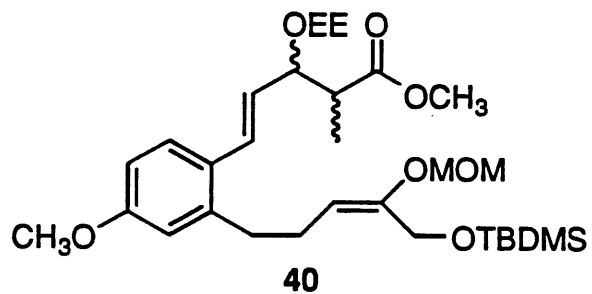
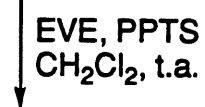
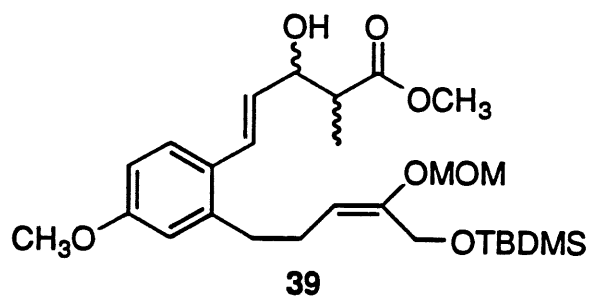
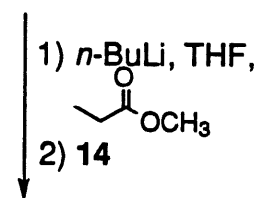
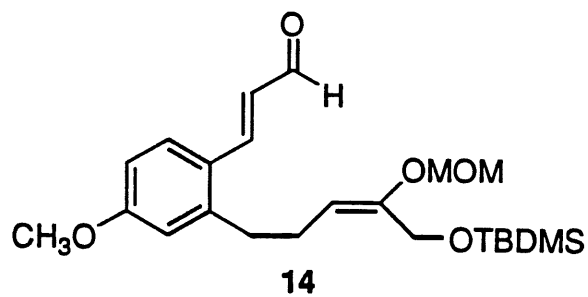


Schéma 14

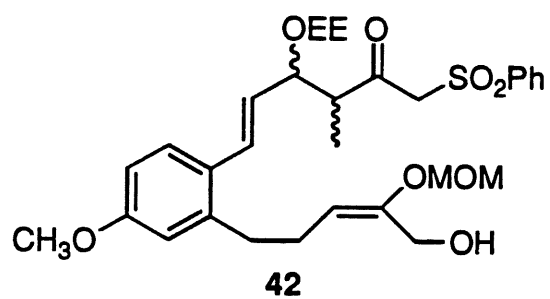
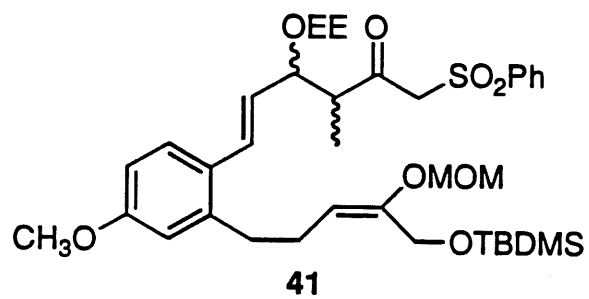
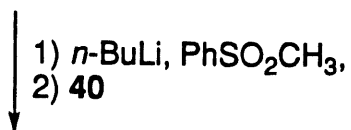
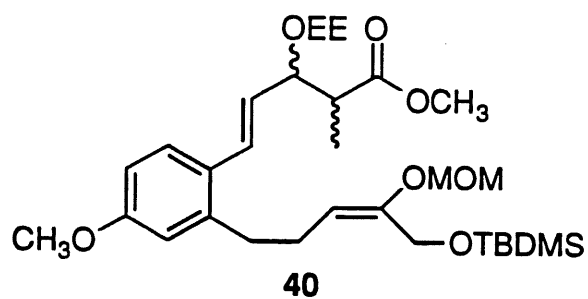


Schéma 15

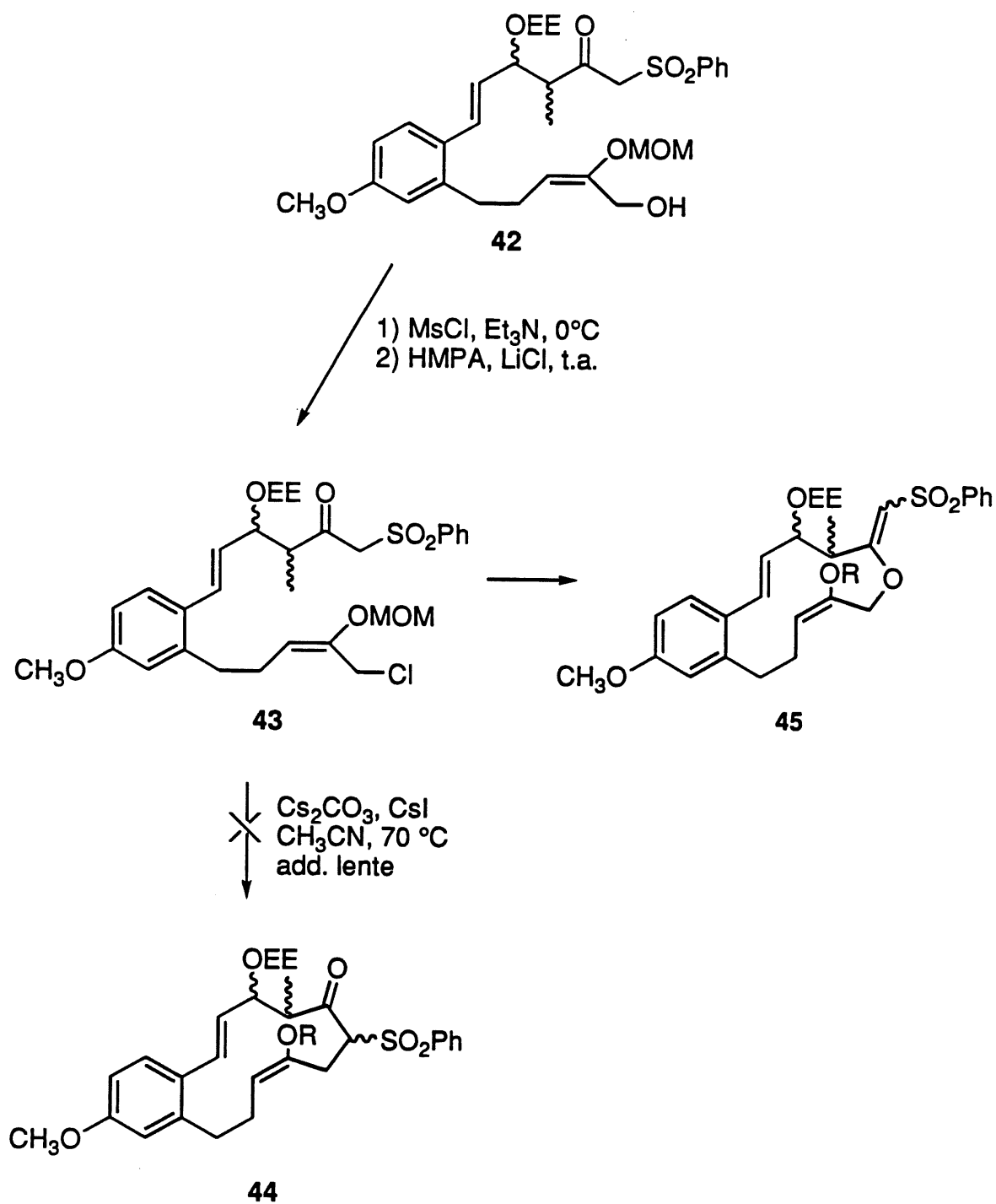
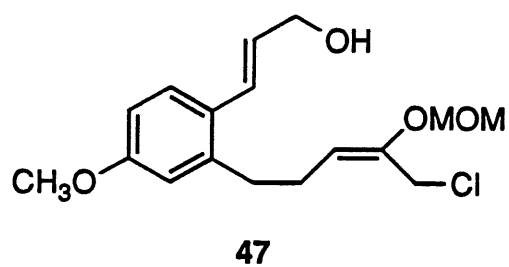
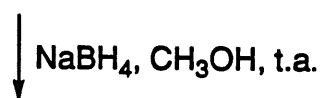
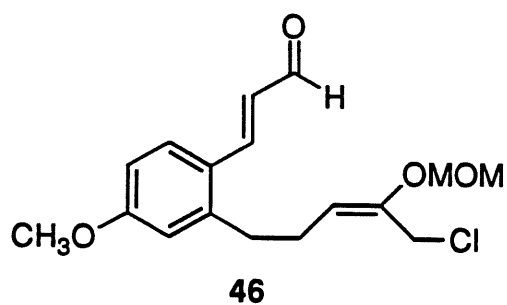
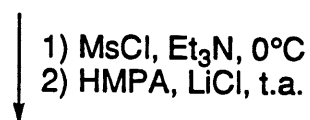
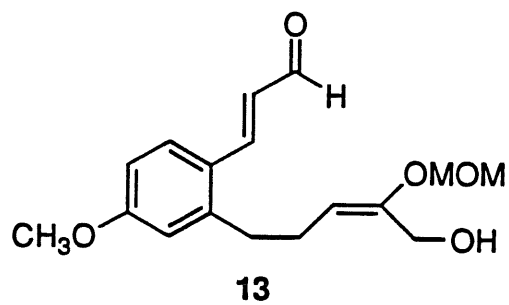


Schéma 16

macrocycles. Cette approche nous semblait très intéressante car nous pouvions former le macrocycle, ainsi que la deuxième double liaison du diène par une réaction de Wittig intramoléculaire en une seule opération. Cependant il n'était pas certain que la géométrie de la nouvelle double liaison soit exclusivement *cis*, mais étant donné que nous formions un cycle à 13 membres, les possibilités étaient bonnes. Cela devait donc nous conduire directement au triène macrocyclique **53** (schémas 17 à 19).

La synthèse débute avec l'alcool **13** qui est transformé en chlorure dans les conditions de Meyers pour donner le chlorure allylique **46**. Par la suite, l'alcool **47** est obtenu par réduction de l'aldéhyde **46** à l'aide du borohydrure de sodium dans le méthanol. L'alcool **47** est utilisé brut et est protégé avec le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole dans le tétrahydrofurane pour donner le chlorure **48** dans un rendement de 68% pour les trois dernières étapes. Le β -céto-phosphonate **50** est obtenu par alkylation du dianion du diméthyl (2-oxopropyl) phosphonate sur le chlorure **48** et on obtient le β -céto-phosphonate **50** dans un rendement très faible de 20%. Ce produit est très polaire et il se peut qu'une partie du produit soit resté dans la phase aqueuse ou sur la silice lors de la purification. Il est à noter, que si l'on utilise un équivalent d'hydrure de sodium et seulement un équivalent de *n*-butyllithium pour générer le dianion du β -céto-phosphonate, nous obtenons le produit **49** et que si l'on ajoute la même quantité d'hydrure de sodium et que l'on additionne deux équivalents de *n*-butyllithium nous obtenons le produit désiré **50**. L'alcool silylé **50** est déprotégé à l'aide du fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et l'alcool **51** est obtenu dans un rendement de 73%. Par la suite l'alcool **51** est oxydé à l'aide du perruthénate de tétrapropylammonium en présence de N-méthylmorpholine et de tamis moléculaires broyés dans le dichlorométhane pour générer l'aldéhyde **52**. Quelques essais dans différentes conditions ont été tentés mais aucun résultat souhaité a été obtenu. Seul le produit de départ ou des produits de dégradation ont été retrouvés. Les raisons qui peuvent expliquer ces résultats sont, la faible réactivité de l'aldéhyde qui est conjugué avec le cycle aromatique, la difficulté d'approche (encombrement) des deux chaînes ou la faible réactivité de l'anion du β -céto-phosphonate. À la suite de ces résultats, la même séquence sera reprise avec un β -céto-ester comme connecteur étant donné le faible rendement de la

STRATEGIE 6**Schéma 17**

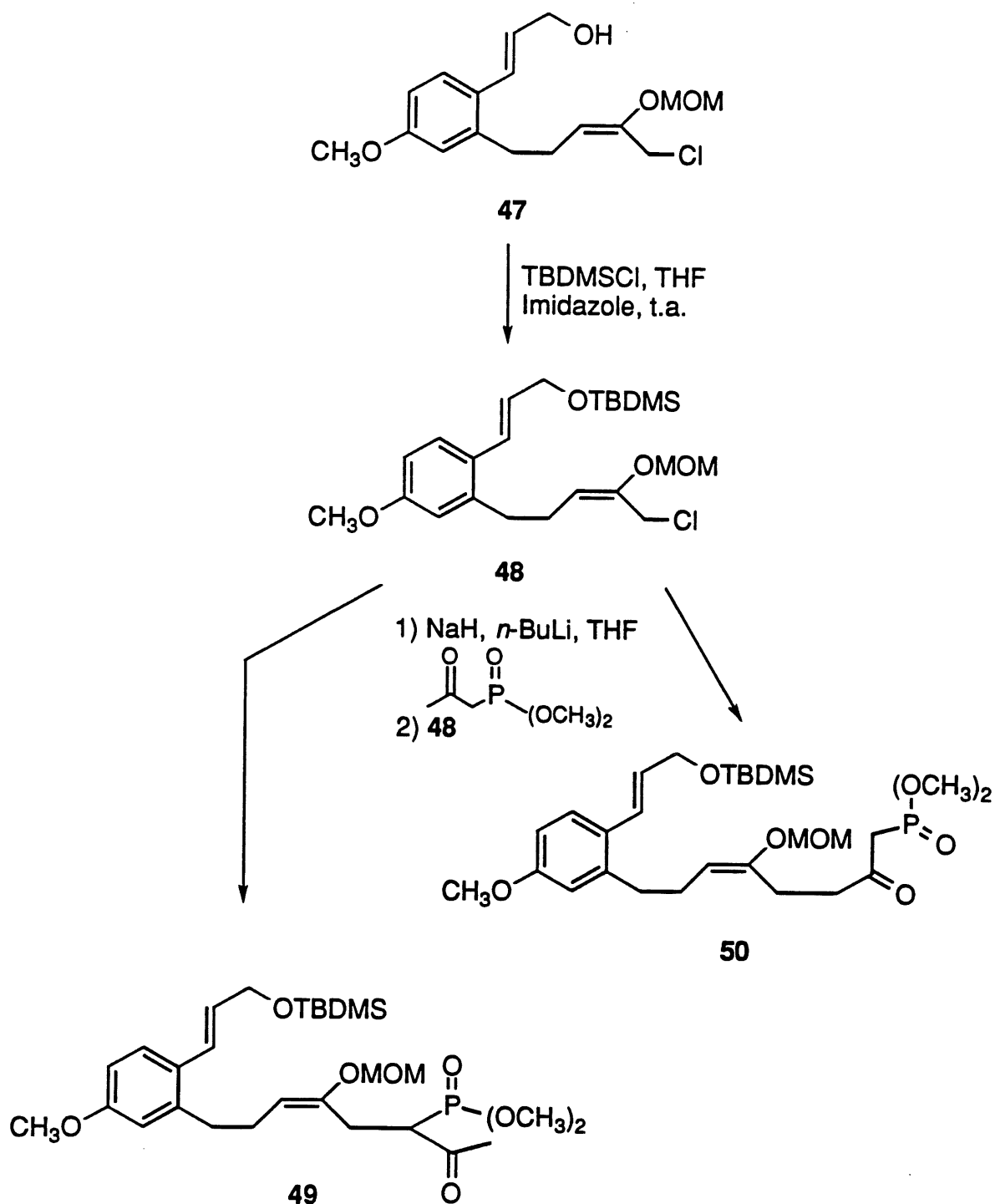


Schéma 18

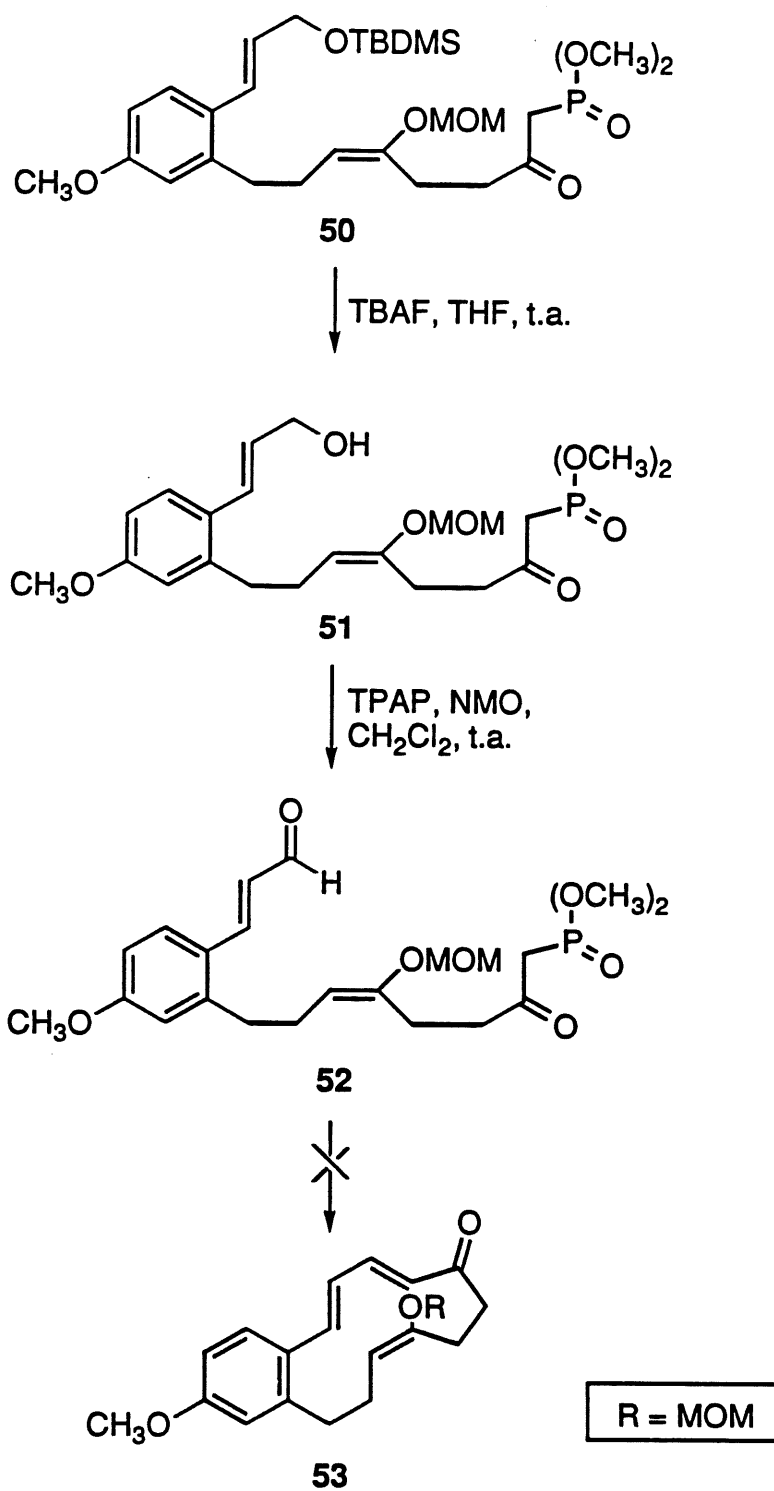


Schéma 19

réaction d'alkylation conduisant au β -céto-phosphonate et la non-réactivité de l'aldéhyde **52**.

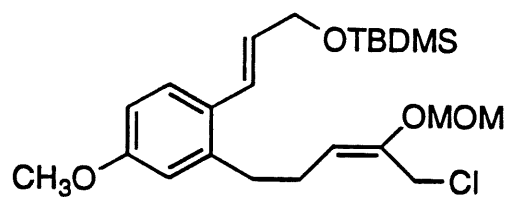
8. Stratégie 7

Faisant suite aux résultats obtenus dans l'approche précédente, où l'utilisation d'un β -céto-phosphonate comme connecteur s'est avéré inefficace, nous avons décidé d'employer un β -céto-ester et un chlorure pour la formation du macrocycle. Le chlorure **48** (schéma 20) subit une réaction d'alkylation avec le dianion de l'acétoacétate de méthyle est cela nous a conduit au β -céto-ester **54** dans un rendement de 62%. Par la suite, la déprotection de l'alcool allylique selon les conditions usuelles nous a donné le produit **55** dans un rendement de 80%. Plusieurs tentatives ont été essayées dans le but de générer le chlorure allylique **65** (schéma 21) mais sans aucun succès. Différentes conditions et méthodes ont été employées, mais les résultats ont toujours été les mêmes, soit des produits dégradation.

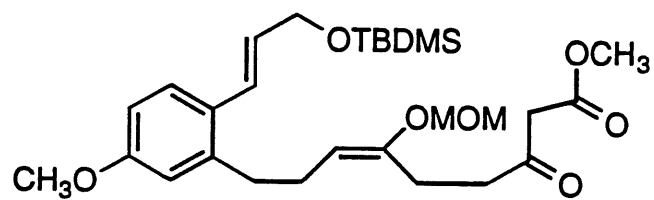
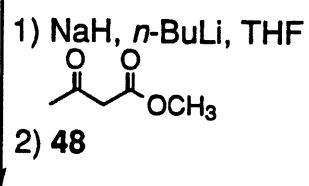
8.1 Macrocyclisation

Certains résultats antérieurs obtenus dans nos laboratoires démontraient qu'il était possible d'effectuer une macrocyclisation au palladium(0) en présence d'un β -céto-ester et d'un alcool allylique protégé sous forme d'acétate ou de pivaloate. Des essais ont été envisagés et dans un premier temps, l'alcool allylique **55** a été protégé à l'aide du chlorure de pivaloyle en présence de 2,6 lutidine (voir tableau 1) pour nous conduire dans un rendement de 89% au β -céto-ester **56**. Plusieurs essais de macrocyclisation au palladium(0)²⁴ ont été effectués et le macrocycle **57** est obtenu dans un rendement de 64%. La réaction est très propre et aucune trace de produit de O-alkylation **58** n'a été observé. À ce moment, une autre méthode de macrocyclisation a été effectuée cette fois-ci à partir de l'alcool allylique **55** en utilisant un réactif modifié de Mitsunobu. Cette méthode a été développée par Tsunoda^{25,26,27,28,29} et utilisait soit la tributylphosphine ou la triméthylphosphine en présence de 1-1'-azobis(N,N-diméthylformamide) dans le benzène à température ambiante. Le macrocycle **57** est obtenu après 30 minutes dans un rendement de 50%. Cependant une quantité non-négligeable de

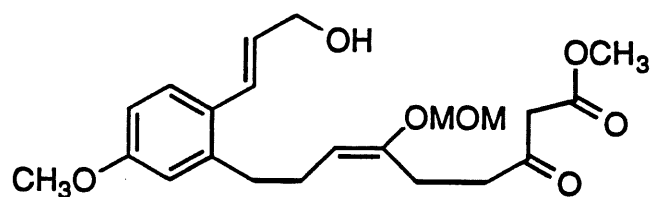
STRATEGIE 7



48



54



55

Schéma 20

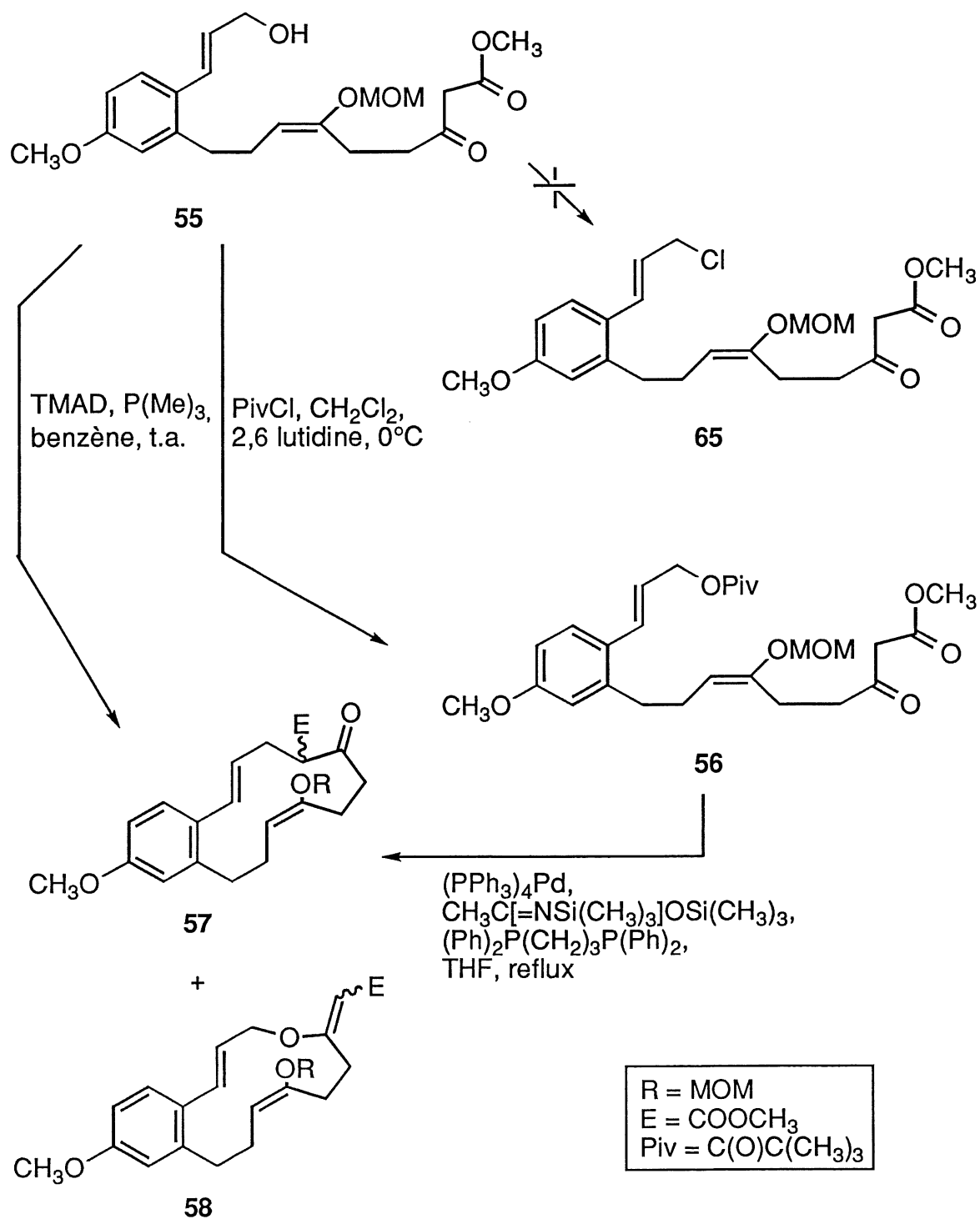


Schéma 21

macrocycle **58** (produit de O-alkylation) est obtenu et la séparation est assez difficile. Etant donné les bons résultats obtenus par la macrocyclisation au palladium, cette méthode de macrocyclisation a été abandonnée. Cependant le développement et l'optimisation n'a pas vraiment été approfondie et les résultats obtenus sont très encourageants pour une utilisation future.

8.2 Elimination

Ayant réussi à obtenir le macrocycle **57**, l'étape suivante était de générer uniquement la deuxième double liaison de géométrie *cis* (par rapport au macrocycle) du diène. Pour ce faire, l'utilisation du sélénium était un choix intéressant. Les premiers essais ont été effectués avec le chlorure de phénylsélénure³⁰ en présence d'une base. Peu importe la base utilisée, la réaction attendue n'avait pas lieu dans un bon rendement et les produits obtenus étaient de la dégradation, du produit de départ ou un peu du produit désiré. (Voir tableau 2) Une autre méthode utilisée par Barton^{31,32} pour générer une double liaison en alpha d'une cétone sur des stéroïdes, a été employée. Ce dernier utilisait l'anhydride benzèneséléninique. Des essais ont été effectués et en ajoutant une base pour éviter l'hydrolyse de l'éther d'énol par l'acide benzèneséléninique présente dans l'anhydride benzèneséléninique. Après 45 minutes, la réaction est terminée mais incomplète. Néanmoins, le produit d'élimination **6** a été obtenu dans un rendement de 65% (schéma 22). La procédure était d'ajouter le macrocycle **57** à la base dans le dichlorométhane et d'ajouter l'anhydride benzèneséléninique. Malgré ce résultat encourageant, le rendement devait être amélioré, ce que l'on a réussi en inversant simplement l'ordre d'addition des réactifs, c'est-à-dire la base puis l'anhydride benzèneséléninique et canuler une solution du macrocycle **57** au milieu réactionnel. De cette façon le rendement de la réaction est passé de 65% à 91%. La réaction d'élimination avait conduit à un seul produit qui pouvait être soit le diène *trans-cis* **6** ou le diène *trans-trans* **6a**. A ce niveau-ci il est impossible d'identifier la géométrie de la double liaison par RMN ¹H étant donné l'absence de proton à la position 17 du macrocycle. Le seul moyen de connaître la géométrie du diène est de soumettre le triène à une réaction de Diels-Alder transannulaire et d'après le ou les produits obtenus, il sera possible de déterminer

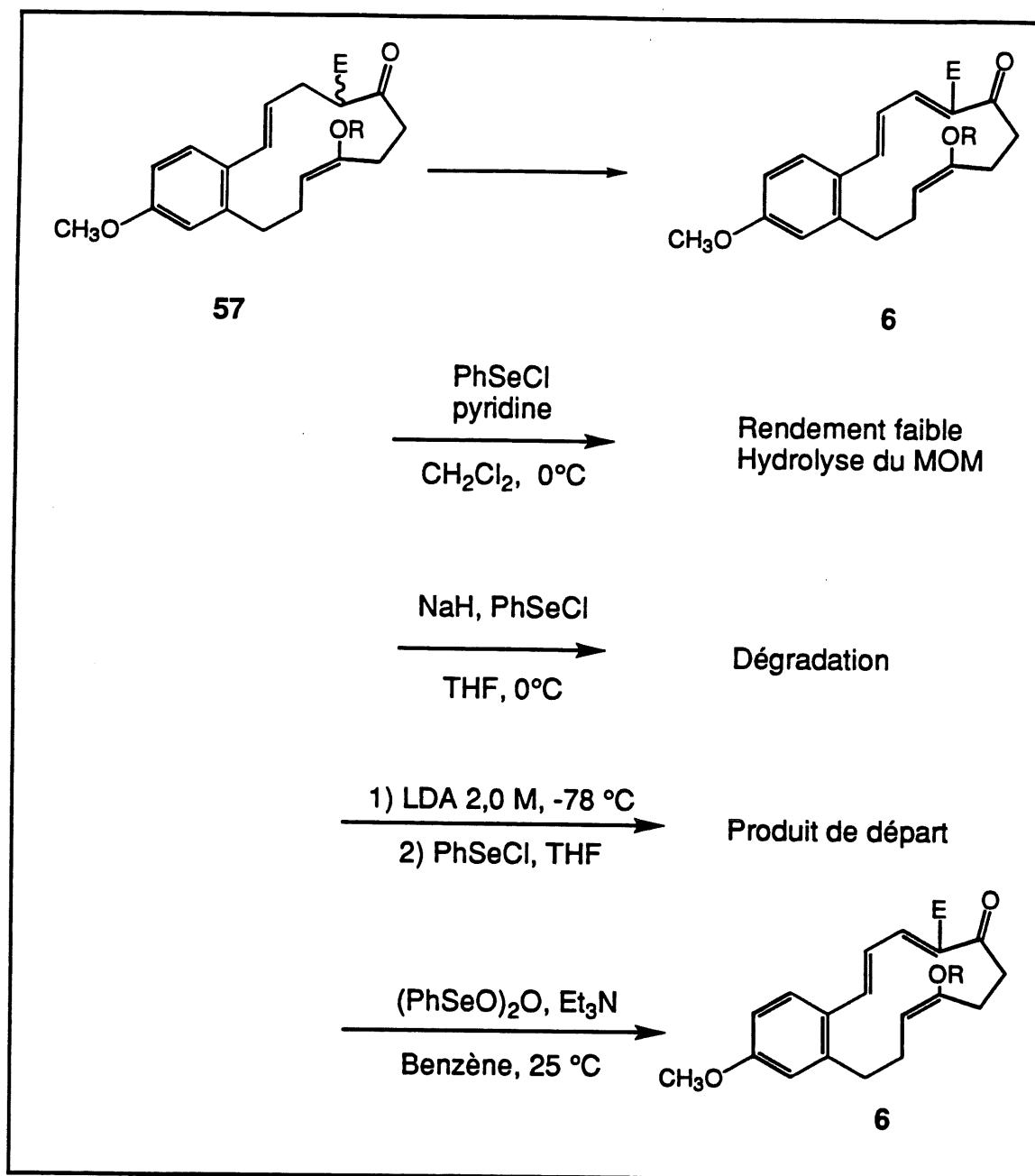


Tableau 2: Différents essais d'élimination

a géométrie du diène. D'après l'analyse et les résultats obtenus dans nos laboratoires⁵, il a été démontré qu'un seul produit peut être obtenu à partir d'un triène TCC, soit le produit TSC ce qui a déjà été démontré par Soucy et Langlois. L'autre triène possible est celui de géométrie TTC et deux produits peuvent être obtenus soient le CSC et le TST.

8.3 Diels-Alder transannulaire

Des calculs de modélisation moléculaire ont été effectués³³ et ceux-ci ont prédit que la réaction de Diels-Alder transannulaire devrait se produire aux environs de 170°C pour le triène TCC. Egalement les calculs des coefficients des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO) du diène et du diénophile révèlent que nous sommes en présence d'une réaction de Diels-Alder transannulaire à demande électronique inverse (interaction prédominante HOMO diénophile LUMO diène) et que c'est principalement l'ester méthylique qui appauvrit le diène de sa densité électronique en tant que groupement attracteur³¹. Quant à la cétone en position 17, son effet attracteur n'est pas très important dû au fait que ses orbitales π ne sont pas bien alignées avec ceux du diène lors de la réaction de Diels-Alder. Egalement, la théorie prédit aussi que la réaction est fortement asynchronisée et que la longueur du lien entre les carbones 8 et 9 est de 1.96 Å et que celui entre les carbones 13 et 14 est de 2.42 Å. Des essais de D.A.T. ont été effectués pour déterminer la température minimale requise pour qu'il y ait une réaction complète. Après trois heures de chauffage, à 155°C, le tétracycle **7** est le seul produit obtenu et il ne reste aucune trace de triène **6**. En chauffant le triène **6** à reflux dans le xylènes ($\approx 140^\circ\text{C}$) pendant 10 heures en présence de triéthylamine, on a obtenu le même produit dans un rendement de 91%. Le spectre RMN ^1H démontre clairement que c'est un produit de D.A.T. qui a été obtenu. Il est encore une fois impossible de prouver la structure par RMN ^1H car il n'y a pas de proton à la jonction des cycles C et D. Le tétracycle **7** a subi une déprotection du méthoxyméthyléther à l'aide d'acide chlorhydrique dans le méthanol et nous a conduit à l'alcool **59** dans un rendement de 86%. Ce dernier a été cristallisé et a été soumis à la spectroscopie de diffraction rayons-X. Le résultat obtenu (figure 3) confirme d'une façon absolue que le tétracycle **7** est de

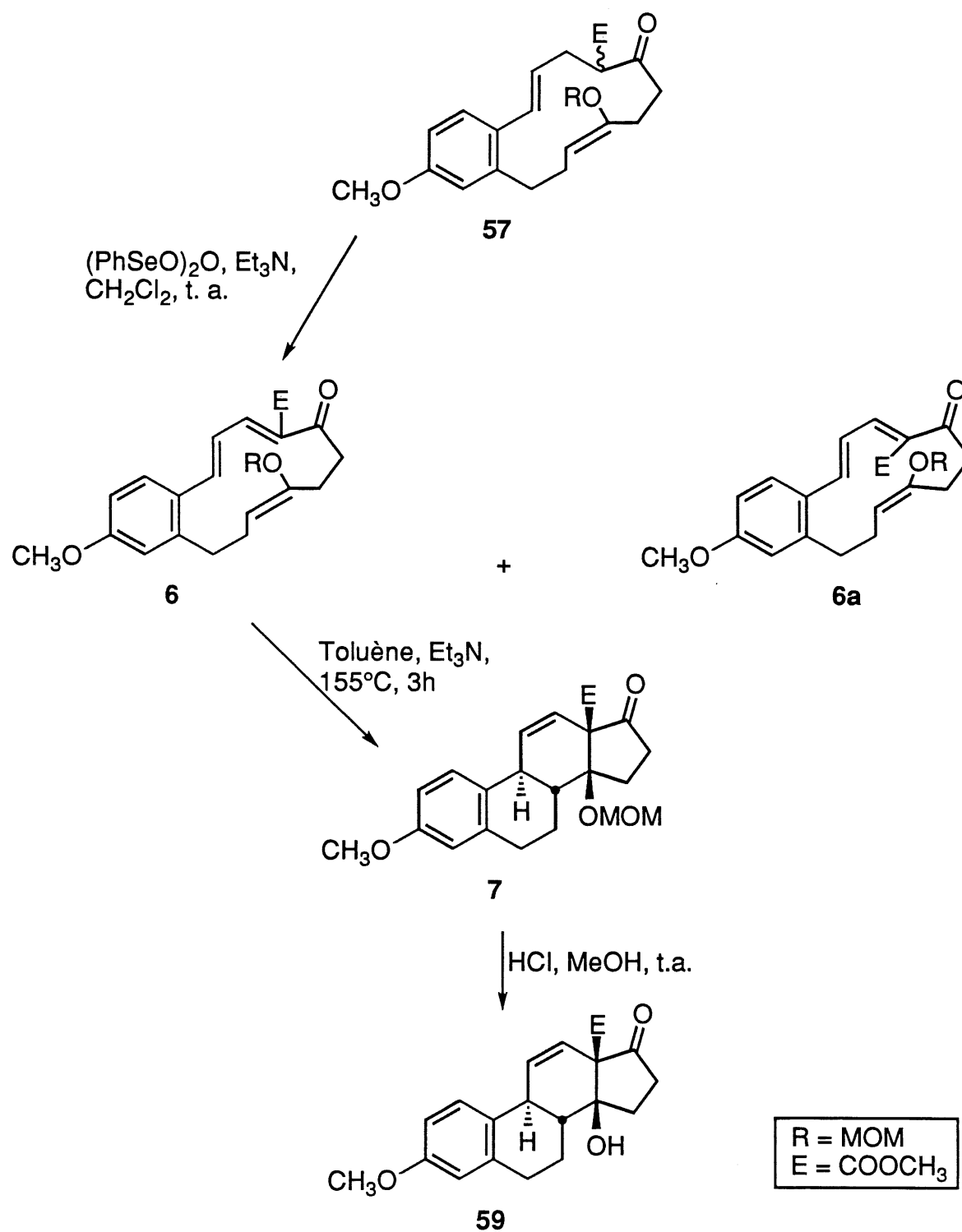


Schéma 22

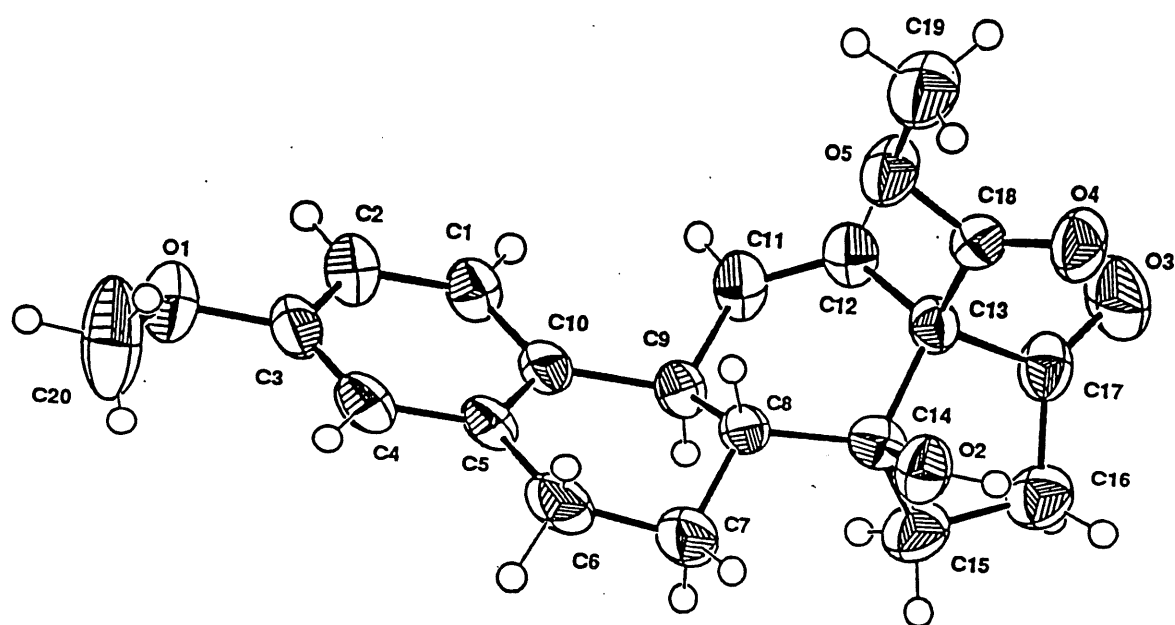
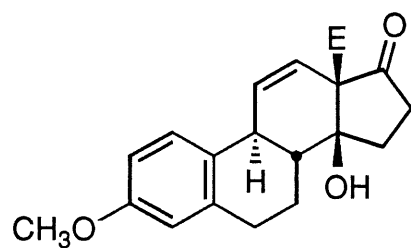
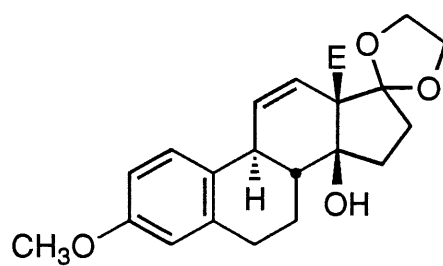
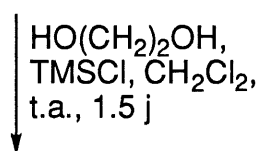


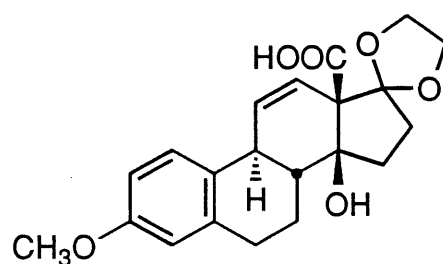
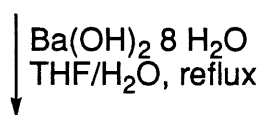
Figure 3. Structure cristalline (rayons-X) du tétracycle **59** démontrant clairement la stéréochimie TSC aux jonctions des cycles B-C et C-D.



59



60



61

$\text{E} = \text{COOCH}_3$

Schéma 23

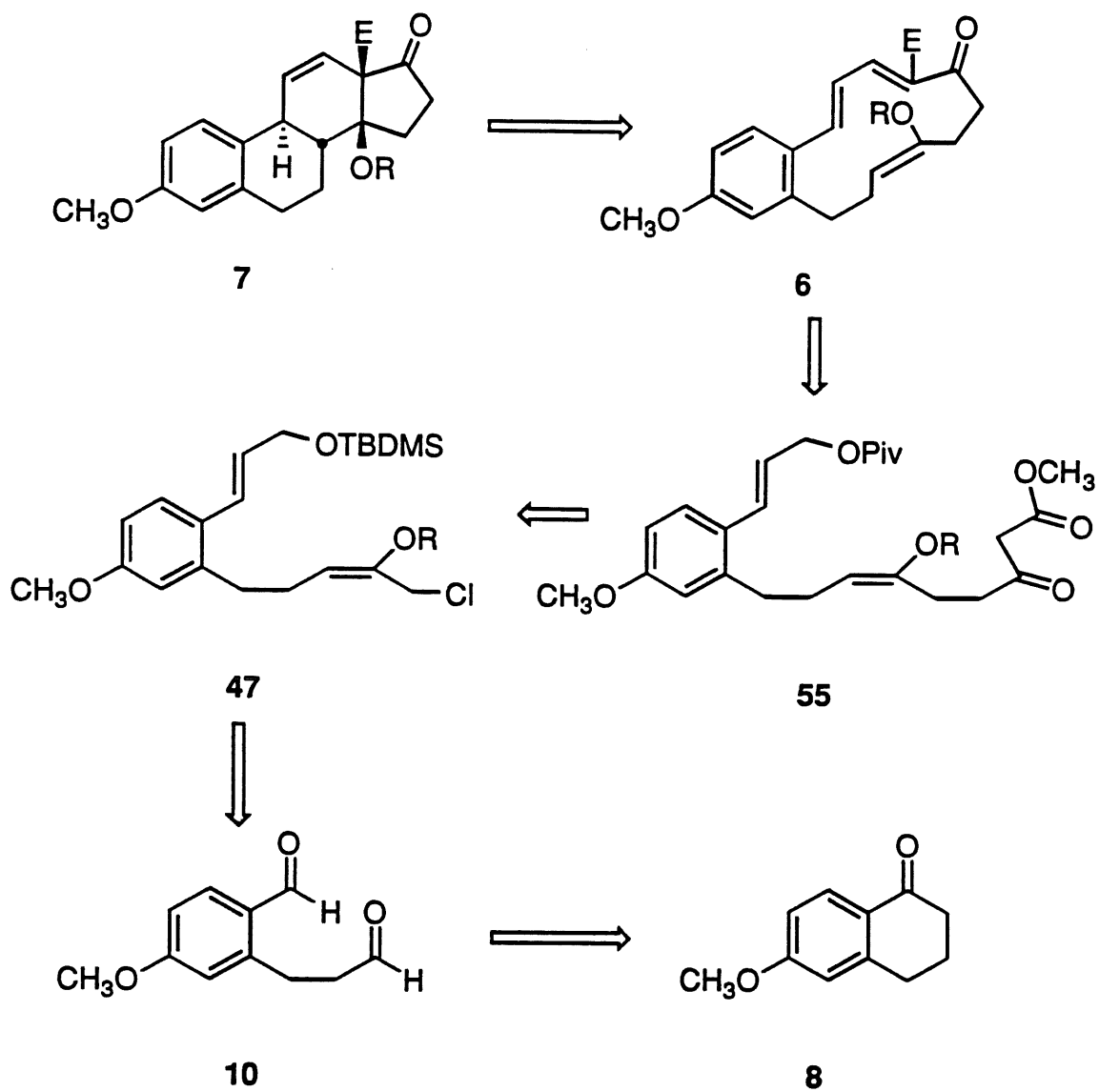
stéréochimie TSC et cela implique que le triène était de géométrie TCC. L'élimination s'est donc produite uniquement de façon à donner le diène *trans-cis* tel que désiré. Cela est probablement dû à l'effet de tension de cycle qui favorise une double liaison *cis* par rapport une double liaison *trans* dans un cycle à 13 membres. Sachant que le tétracycle obtenu est celui recherché, des expériences de modification de groupements fonctionnels ont été réalisées et cela a conduit aux différents tétracycles **60** et **61** (schéma 23).

CONCLUSION

Malgré tout les problèmes rencontrés lors de la synthèse, on a réussi à développer une stratégie de synthèse très courte et efficace pour l'obtention de précurseurs des 14 β -hydroxystéroïdes. Le schéma 24 nous résume bien la voie utilisée lors de la synthèse. À partir de la 6-méthoxy-1-tétralone **8**, en trois étapes on obtient le dialdéhyde **10**. Par la suite en seulement six étapes le chlorure **47** est facilement obtenu et à partir de ce dernier, en trois autres étapes le β -céto-ester **55** est obtenu avec tous les carbones nécessaire à la formation du macrocycle. Une dernière série de trois étapes nous conduisent dans un rendement global de 7.5% au tétracycle **7** désiré. Egalement ces travaux ont permis de confirmer les résultats antérieurs quant à la grande sélectivité et puissance de la réaction de Diels-Alder transannulaire. Un seul produit a été obtenu et la confirmation de la stéréochimie TSC aux jonctions des cycles B-C-D par diffraction de rayons-X est une preuve irréfutable. Finalement en seulement 15 étapes, nous sommes donc parvenus à construire un tétracycle hautement fonctionnalisé qui se prête bien à la synthèse d'analogues des 14 β -hydroxystéroïdes.

Pour compléter ce travail, il faudra dans le futur réaliser une synthèse chirale du tétracycle **7**. Par la suite, il faudra modifier les groupements fonctionnels et réussir l'introduction d'une unité buténolide en position 17 pour l'obtention d'analogues des 14 β -hydroxystéroïdes. Ces produits pourront par la suite être testés pour leur effet inotropique et leur toxicité.

RESUME



R = MOM
Piv = C(O)C(CH₃)₃

Schéma 24

PARTIE EXPERIMENTALE

1. Remarques générales

- 1) Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère inerte (azote ou argon) dans un appareillage sec.
- 2) Les solvants utilisés pour les réactions décrites dans la partie expérimentale sont purifiés de la façon suivante:
 - Le tétrahydrofurane et l'éther sont préalablement distillés sur de l'hydruure d'aluminium et de lithium et conservés sur sodium et benzophénone.
 - L'acétonitrile, le benzène, le dichlorométhane, le toluène et le xylènes sont distillés sur hydruure de calcium.
 - Le méthanol est distillé et conservé sur un mélange de magnésium et d'iode.
- 3) Les chromatographies-éclaircies sont réalisées avec du gel de silice Merck de porosité 40-63 μm .
- 4) Les chromatographies analytiques (0.25 mm) et les chromatographies préparatives (0.50 mm) sont effectués sur des plaques de gel de silice Merck 60F-250.
- 5) Les plaques chromatographiques sont révélées à l'aide d'une lampe à rayon ultra-violet et par trempage dans une solution d'acide phosphomolybdique (10%) dans l'éthanol puis chauffées sur une plaque chauffante.
- 6) Les spectres infrarouges sont réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR.
- 7) Les spectres de masse (haute et basse résolution) ont été enregistrés avec un spectromètre modèle VG micromass ZAB-1F. L'abréviation M^+ représente l'ion moléculaire.
- 8) Les points de fusion ont été obtenus à l'aide d'un appareil à point de fusion Gallenkamp et ne sont pas corrigés.
- 9) Un spectromètre Bruker AC-300 est utilisé pour enregistrer les spectres de résonance magnétique nucléaire de proton (300.13 MHz) et de carbone

(75.47 MHz) à 300 K. Le chloroforme deutéré est utilisé à la fois comme solvant et référence interne.

- 10) La multiplicité des signaux en résonance magnétique nucléaire est décrite au moyen des abréviations suivantes:

s: singulet

d: doublet

t: triplet

q: quadruplet

quint: quintuplet

m: multiplet

J: constante de couplage

Hz: Hertz

*: Les RMN ^1H et ^{13}C ont été effectués avec un mélange de diastéréoisomères.

?: L'identification des signaux des RMN ^{13}C marqués d'un point d'interrogation sont incertains.

2. Réactions

6-Méthoxy-3,4-dihydronaphtalène (9)

À une solution de 6-méthoxy-1-tétralone **8** (116 g, 0.66 mol) dans le tétrahydrofurane (2 L) à -78°C et sous agitation, a été additionné lentement l'hydrure d'aluminium et de lithium (12.5 g, 0.33 mol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 45 min puis réchauffé à température ambiante et traité avec du sulfate de sodium décahydraté. Par la suite la solution a été filtrée et lavée cinq fois avec de l'acétate d'éthyle et le solvant a été retiré par évaporation. À une solution du produit brut obtenu (117.5 g, 0.66 mol) dans le benzène (1.5 L) à température ambiante, a été additionné l'acide *p*-toluènesulfonique (630 mg, 5.0 mmol) et le tout a été porté à reflux pendant 75 min dans un montage Dean-Stark. Par la suite le milieu réactionnel a été refroidi à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la phase organique séchée avec du sulfate de magnésium. Le solvant a été retiré par évaporation et le produit brut a été purifié par distillation sous pression réduite (82°C à 0.3 mmHg) pour donner le composé titre (92.6 g, 88% pour les deux étapes) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $C_{11}H_{12}O$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.00-6.97 (1H, m, Ph), 6.74-6.71 (2H, m, Ph), 6.47-6.44 (1H, m, CHCHCH₂), 5.96-5.90 (1H, dt, 9.0 Hz, 4.0 Hz, CHCHCH₂), 3.82 (3H, s, CH₃OPh), 2.84-2.78 (2H, t, 8.0 Hz, CH₂CH₂CH), 2.28-2.36 (2H, m, CH₂CH₂CH).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 158.53, 137.08, 127.32, 127.14, 126.78, 125.81, 113.79, 111.02, 55.13, 27.97, 22.96.

IR (film), ν (cm^{-1}): 3030, 2933-2830, 1606, 1569, 1500, 1464, 1428, 1253.

SM (m/e): 160 (M^+).

Masse exacte théorique: 160.0888 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 160.0887 ± 0.0005 (M^+).

(E)-6-(2-Formyl-5-méthoxy-phényl) éthanal (10)

À une solution d'oléfine 9 (30,0 g, 0.18 mol) dans le méthanol anhydre (2 L) à -78°C, a été introduit un courant d'ozone pendant environ 3 h. Par la suite, le milieu réactionnel a été purgé par un courant d'azote pendant 20 min, puis du diméthylsulfure a été ajouté lentement. La solution a été agitée pendant 45 min à -78°C et 1 h à température ambiante. Le solvant a été retiré par évaporation puis le produit a été dilué dans l'éther. La solution a été lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 10%, puis avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique a été séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut obtenu est instable et a été immédiatement utilisé pour la réaction suivante.

Formule brute: $C_{11}H_{12}O_3$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9.99 (1H, s, $Ph\text{CHO}$), 9.81 (1H, s, $CH_2\text{CHO}$), 7.74-7.72 (1H, d, 8.0 Hz, Ph), 6.90-6.86 (1H, dd, 11.0 Hz, 2.3 Hz, Ph), 6.80-6.79 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 3.86 (3H, s, CH_3OPh), 3.33-3.28 (2H, t, 7.5 Hz, CH_2CH_2CHO), 2.79-2.75 (2H, t, 7.5 Hz, CH_2CHO).

(E)-6-(2-Formyl-5-méthoxy-phényl)-3-méthoxyméthyloxytétra-3-énoate de méthyle (11)

À une solution du phosphonate 61 (13.0 g, 0.54 mmol) dans le tétrahydrofurane, (100 mL) à 0°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 30.7 mL, 49.1 mmol). Le mélange a été agité 15 min à 0°C et 10 min à température ambiante puis a été refroidit à -78°C. Par la suite le dialdéhyde 3 (8.89 g, 46.8 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (15 mL) a été canulé. Après 15 min le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:3) pour donner le composé titre (9.22 g,

64% de rendement pour les deux dernières étapes) sous forme d'une huile incolore dans un rapport E/Z: 20/1.

Formule brute: $C_{16}H_{20}O_6$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 10.11 (1H, s, CHO), 7.80-7.77 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.88-6.85 (1H, dd, 11.0 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.78 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 5.81-5.76 (1H, t, 8.0 Hz, CH_2CHC), 4.93 (2H, s, OCH_2O), 3.87 (3H, s, CH_3OPh), 3.77 (3H, s, $COOCH_3$), 3.43 (3H, s, CH_2OCH_3), 3.18-3.13 (2H, t, 7.5 Hz, $PhCH_2$), 2.83-2.75 (2H, q, 8.0 Hz, $PhCH_2CH_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 190.63, 163.58, 146.33, 143.19, 134.87, 127.37, 121.99, 116.34, 111.68, 95.57, 55.97, 55.25, 51.62, 32.43, 22.65.

IR (film), ν (cm^{-1}): 3010, 2950-2843, 1723, 1684, 1600, 1438, 1250, 1155.

SM (m/e): 263 ($M^+ - CH_2OCH_3$).

Masse exacte théorique: 263.0919 ($M^+ - CH_2OCH_3$).

Masse exacte expérimentale: 263.0911 ± 0.0008 ($M^+ - CH_2OCH_3$).

(2E,3E)-6-((2-N-Méthoxy, N-méthyle, prop-1-ène-3-amide)-5-méthoxy phényl)-3-méthoxyméthoxytétra-3-énoate de méthyle (12)

À une solution du phosphonate **64** (28.0 g, 0.12 mol) dans l'éther (400 mL) à 0°C a été additionné l'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 4.51 g, 0.11 mol) et ensuite la solution a été agitée pendant 30 min à 0°C. Par la suite l'aldéhyde **11** (27.8 g, 0.09 mol) en solution dans l'éther (100 mL) a été canulé et le bain de glace a été retiré. Le milieu réactionnel a été agité pendant 30 min à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:2) pour donner le composé titre (28.9 g, 85%) dans un rapport E/Z: >90/1 et sous forme d'un solide blanc.

Formule brute: $C_{20}H_{27}O_7N$.

Point de fusion 61-62°C.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.97-7.92 (1H, d, 15.5 Hz, PhCHCH), 7.56-7.54 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.86-6.80 (1H, d, 16.0 Hz, PhCHCH), 6.74-6.71 (2H, m, Ph), 5.74-5.69 (1H, t, 8.0 Hz, CH_2CH), 4.88 (2H, s, OCH_2O), 3.77 (3H, s, CH_3OPh), 3.73 (3H, s, NOCH_3), 3.71 (3H, s, COOCH_3), 3.38 (3H, s, CH_2OCH_3), 3.26 (3H, s, NCH_3), 2.88-2.83 (2H, m, PhCH_2), 2.75-2.68 (3H, m, PhCH_2CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 167.15, 163.68, 160.63, 143.19, 142.72, 140.08, 127.93, 126.30, 121.99, 114.92, 112.29, 95.63, 61.61, 55.97, 55.07, 51.66, 33.08, 32.32, 28.36.

IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3010, 2957, 1712, 1653, 1600, 1497, 1440, 1250, 1157.

SM (m/e): 393 (M^+), 363 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 348 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Masse exacte théorique: 393.1787 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 393.1748 ± 0.0011 (M^+).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-al)-5-méthoxy phényl)-1-ol-3-méthoxyméthylotétra-3-ène (13)

À une solution de l'amide **12** (5.02 g, 0.013 mol) dans du tétrahydrofurane (250 mL) à -78°C , a été additionné l'hydruure d'aluminium et de lithium. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 h, réchauffé à 0°C et a été agité pendant 30 min à cette température. Par la suite le mélange a été traité avec du sulfate de sodium décahydraté et la solution a été filtrée. Le solide a été rincé avec de l'acétate d'éthyle et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par recristallisation dans l'hexane pour donner le composé titre (3.1g, 78%) sous forme d'un solide blanc.

Formule brute: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$.

Point de fusion $90-91^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 9.66-9.63 (1H, d, 7.5 Hz, CHO), 7.74-7.69 (1H, d, 15.5 Hz, PhCHCH), 7.58-7.56 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.79-6.76 (1H, dd, 11.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.72-6.71 (1H, m, Ph), 6.60-6.52 (1H, dd, 15.5 Hz, 7.5 Hz, PhCHCH), 4.92-4.86 (3H, m, $\text{OCH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{CH}$), 3.96 (2H, s, CH_2OH), 3.80 (3H, s, CH_3OPh), 3.36 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.83-2.78 (2H, t, 7.5 Hz, PhCH_2), 2.35-2.27 (3H, m, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{OH}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 193.94, 161.77, 153.08, 149.67, 143.76, 128.63, 127.27, 124.80, 115.52, 112.58, 130.25, 93.84, 58.67, 55.91, 55.25, 34.06, 28.36.
 IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3394, 3010, 2951, 2846, 1654, 1601, 1493, 1467, 1269, 1144.
 SM (m/e): 306 (M^+), 275 ($\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 261 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$).
 Masse exacte théorique: 306.1467 (M^+).
 Masse exacte expérimentale: 306.1473 \pm 0.0009 (M^+).

Aldéhyde 14

À une solution de l'alcool **13** (500 mg, 1.65 mmol) dans du tétrahydrofurane (35 mL) ont été ajoutés l'imidazole (450 mg, 6.60 mmol) et le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (745 mg, 4.94 mmol). Le mélange a été agité pendant 1 h à 25°C, puis traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:9) pour donner le composé titre (646 mg, 93%) sous forme d'huile incolore.

Formule brute: $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{Si}$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 9.68-9.65 (1H, d, 7.5 Hz, CHO), 7.75-7.70 (1H, d, 15.5 Hz, PhCHCH), 7.60-7.57 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.81-6.77 (1H, dd, 11.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.73-6.72 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.62-6.54 (1H, dd, 15.5 Hz, 7.5 Hz, PhCHCH), 4.89 (2H, s, OCH_2O), 4.87-4.82 (1H, t, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.02 (2H, s, CH_2OSi), 3.82 (3H, s, CH_3OPh), 3.37 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.85-2.80 (2H, t, 7.0 Hz, PhCH_2CH_2), 2.39-2.31 (2H, q, 7.5 Hz, PhCH_2CH_2), 0.86 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).
 RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 193.76, 161.83, 153.44, 149.73, 143.98, 128.59, 127.38, 124.93, 115.52, 112.64, 103.06, 93.60, 59.75, 55.79, 55.25, 34.28, 28.47, 25.83, 18.29, -5.23.
 IR (film), ν (cm^{-1}): 3010, 2953-2856, 2738, 1677, 1599, 1567, 1494, 1464, 1259, 1152, 836.
 SM (m/e): 420 (M^+), 375 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), 363 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).
 Masse exacte théorique: 420.2332 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 420.2323 ± 0.0012 (M^+).

β -Céto-ester 15

À une suspension d'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 171.0 mg, 4.28 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) à 0°C, a été additionné goutte à goutte l'acétate propionylique de méthyle (517 mg, 4.11 mmol) et le mélange a été agité pendant 15 min. Par la suite, le *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 30.7 mL, 49.1 mmol) a été ajouté et la solution agitée pendant 15 min à 0°C. L'aldéhyde 14 (346.0 mg, 0.82 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (3 mL) a été canulé et le milieu réactionnel a été agité pendant 5 min. Le mélange a été ensuite traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (367 mg, 81%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $C_{29}H_{46}O_8Si$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.36 (1H, m, Ph), 6.84-6.67 (3H, m, Ph + PhCHCH), 5.98-5.90 (1H, m, PhCHCH), 4.92-4.82 (3H, m, OCH₂O + CH₂CH₂CH), 4.61-4.58 et 4.38-4.30 (1H, m, CHOH), 4.05 (2H, m, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.74 (3H, s, COOCH₃), 3.62 (2H, s, CH₂COOCH₃), 3.40 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.98-2.90 (1H, m, CHCH₃), 2.74-2.69 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.36-2.28 (2H, m, PhCH₂CH₂), 1.12-1.04 (3H, d, 7.5 Hz, CHCH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂).

RMN $^{13}C^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 206.14, 205.45, 167.46, 158.84, 152.54, 140.34, 129.25, 128.93, 128.46, 128.09, 127.56, 127.33, 126.94, 114.56, 111.64, 103.80, 93.30, 75.51, 73.00, 59.31, 55.31, 54.67, 51.77, 51.48, 51.36, 49.41, 48.58, 33.83, 27.57, 25.53, 17.98, 13.13, 10.80, -5.55.

IR (film), ν (cm^{-1}): 3454, 2953-2856, 1748, 1714, 1664, 1606, 1570, 1497, 1463, 1255, 1153, 838.

SM (m/e): 532 ($M^+ - H_2O$), 518 ($M^+ - CH_3OH$), 501 ($M^+ - (H_2O + CH_3O)$).

Masse exacte théorique: 532.2852 ($M^+ - H_2O$).

Masse exacte expérimentale: 532.2845 ± 0.0016 ($M^+ - H_2O$).

Silyle 16

À une solution du β céto-ester **15**, (350 mg, 0.64 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0°C ont été ajoutés la triéthylamine (195 μ L, 1.40 mmol), l'anhydride acétique (91 μ L, 1.0 mmol) et la diméthylaminopyridine (1 mg, 6.4 μ mol). Le mélange a été agité pendant 3 h, puis traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (353 mg, 93%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $C_{31}H_{48}O_9Si$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.37-7.35 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.95-6.65 (3H, m, PhCHCH), 5.95-5.75 (1H, m, PhCHCH), 5.70-5.45 (1H, m, CHOAc), 4.92 (2H, s, OCH₂O), 4.87-4.82 (1H, t, 7.5 Hz, CH₂CH₂CH), 4.05 (2H, s, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.71 (3H, m, COOCH₃), 3.59-3.57 (2H, m, CH₂COOCH₃), 3.40 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.15-3.05 (1H, m, CHCH₃), 2.72-2.66 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.33-2.26 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.08 (3H, s, OC(O)CH₃), 1.19-1.17 et 1.14-1.12 (3H, d, 6.5 Hz, CHCH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂).

RMN $^{13}C^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 203.62, 203.02, 169.71, 169.41, 167.37, 159.46, 152.94, 141.01, 132.76, 131.61, 131.12, 127.37, 127.21, 123.82, 123.57, 114.96, 111.96, 103.82, 93.69, 76.44, 75.24, 59.61, 55.77, 55.12, 52.30, 51.27, 50.00, 49.00, 48.79, 44.02, 43.91, 34.28, 27.69, 25.87, 21.04, 18.33, 14.15, 13.00, 11.98, -5.20.

IR (film), ν (cm^{-1}): 2929-2856, 1743, 1662, 1606, 1571, 1497, 1463, 1233, 1153, 838.

SM (m/e): 592 (M^+), 547 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Masse exacte théorique: 592.3067 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 592.3072 ± 0.0023 (M^+).

Alcool 17

À une solution de l'acétate 16 (52.3 mg, 88.0 μmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) a été ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 265 μL , 265 μmol). Le mélange a été agité pendant 1h à température ambiante et traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (33.6 mg, 80%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_9$.

RMN $^1\text{H}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.38-7.33 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.95-6.64 (3H, m, PhCHCH), 5.91-5.74 (1H, m, PhCHCH), 5.64-5.47 (1H, m, CHOAc), 4.94-4.88 (3H, m, OCH₂O + CH₂CH₂CH), 4.00 (2H, s, CH₂OH), 3.78 (3H, s, CH₃OPh), 3.70 (3H, m, COOCH₃), 3.58-3.57 (2H, m, CH₂COOCH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.14-3.08 (1H, m, CHCH₃), 2.73-2.61 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.32-2.22 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.08 et 2.06 (3H, s, OC(O)CH₃), 1.20-1.18 et 1.14-1.12 (3H, d, 7.5 Hz, CHCH₃).
 RMN $^{13}\text{C}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 203.64, 203.16, 170.14, 167.33, 159.46, 153.02, 141.16, 141.04, 133.08, 131.99, 127.37, 127.15, 124.73, 123.60, 123.49, 115.21, 114.80, 111.99, 104.08, 93.90, 76.59, 75.56, 58.78, 55.85, 55.14, 52.32, 51.18, 50.01, 49.82, 48.96, 48.79, 43.99, 34.58, 27.87, 21.06, 13.92, 12.96, 12.12.
 IR (film), ν (cm^{-1}): 3471, 2929-2859, 1740, 1662, 1605, 1457, 1372, 1235, 1149, 1026.

SM (m/e): 478 (M^+), 446 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$).

Masse exacte théorique: 478.2203 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 478.2200 \pm 0.0011 (M^+).

Chlorure 18

À une solution de l'alcool 17 (233 mg, 486 μmol) dans le dichlorométhane (4 mL) à 0°C, ont été ajoutés la triéthylamine (102 μL , 729 μmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (45 μL , 583 μmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C, puis

l'héxaméthylphosphoramide (186 μL , 1.07 μmol) et le chlorure de lithium (45 mg, 1.07 μmol) ont été additionnés. Le milieu réactionnel a été agité pendant 20 h à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (174 mg, 72%) sous forme d'une huile jaunâtre.

Formule brute: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_8\text{Cl}$.

RMN $^1\text{H}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.38-7.35 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.95-6.65 (3H, m, PhCHCH), 5.93-5.75 (1H, m, PhCHCH), 5.66-5.52 (1H, m, CHOAc), 5.08-4.98 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.94 (2H, s, OCH₂O), 3.98-3.96 (2H, m, CH₂Cl), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.74 et 3.70 (3H, m, COOCH₃), 3.59-3.57 (2H, m, CH₂COOCH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.15-3.06 (1H, m, CHCH₃), 2.76-2.69 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.34-2.26 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.09 et 2.02 (3H, s, OC(O)CH₃), 1.20-1.18 et 1.15-1.12 (3H, d, 7.0 Hz, CHCH₃).

RMN $^{13}\text{C}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 203.51, 202.93, 169.62, 169.37, 167.16, 167.04, 159.34, 150.01, 140.45, 132.59, 131.46, 127.32, 127.14, 123.84, 123.67, 114.94, 111.89, 106.20, 93.72, 76.40, 75.20, 65.61, 55.67, 54.96, 52.09, 51.00, 49.86, 49.75, 48.79, 48.61, 43.75, 43.63, 40.18, 32.94, 28.03, 20.88, 15.06, 12.78, 11.88. IR (film), ν (cm^{-1}): 2950, 1741, 1659, 1607, 1496, 1452, 1371, 1234, 1156, 1018.

SM (m/e): 496 (M^+), 464 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 451 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$).

Masse exacte théorique: 496.1864 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 496.1858 ± 0.0015 (M^+).

Macrocycle 19

À une solution du chlorure **18** (92 mg, 186 μmol) dans l'acétone anhydre (90 mL) ont été additionnés le carbonate de potassium (77 mg, 557 μmol) et l'iodure de sodium (83 mg, 557 μmol). La solution hétérogène a été portée à reflux durant 72 h. Par la suite, la solution a été refroidie à température ambiante, traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et concentrée par évaporation.

Le résidu a été extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (30 mg, 35%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{25}H_{32}O_8$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.15-7.12 (1H, d, 8.0 Hz, Ph), 6.80-6.67 (3H, m, PhCHCH), 5.64-5.54 (2H, m, PhCHCH + CHOAc), 4.76-4.75 (2H, m, OCH₂O), 4.45-4.41 (1H, t, 6.5 Hz, CH₂CH₂CH), 4.04-4.02 (1H, t, 6.5 Hz, CHCOOCH₃), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 3.36 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.15-2.05 (10H, m, OC(O)CH₃ + PhCH₂CH₂, + CHCH₃ + CH₂CHCOOCH₃), 1.26-1.23 (3H, d, 7.0 Hz, CHCH₃).

RMN $^{13}C^{??}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 205.39, 169.57, 159.24, 150.85, 140.98, 132.33, 128.99, 128.52, 127.74, 126.96, 126.64, 114.86, 114.44, 112.14, 11.45, 101.88, 93.46, 74.54, 62.01, 56.79, 56.02, 55.13, 54.28, 54.12, 52.49, 51.18, 50.64, 33.93, 33.63, 31.72, 31.59, 29.92, 29.60, 29.32, 28.96, 28.77, 28.11, 27.79, 27.15, 26.39, 24.72, 22.49, 21.10, 13.56.

IR (film), ν (cm^{-1}): 2931, 1741, 1662, 1606, 1495, 1458, 1372, 1234, 1156, 1024.

SM (m/e): 460 (M^+), 429 ($M^+ - CH_3O$), 415 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Masse exacte théorique: 460.2097 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 460.2093 ± 0.0013 (M^+).

Triène 20

À une solution du macrocycle **19** (20 mg, 43 μ mol) dans le benzène anhydre (3 mL) a été ajouté le 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène (19 μ L, 130 μ mol). Le milieu réactionnel a été portée à reflux pendant 16 h, puis refroidit à température ambiante et traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange majoritaire d'oléfine Z dans un rapport E/Z: 1/5 du composé titre (13 mg, 76%).

Formule brute: $C_{23}H_{28}O_6$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.12-7.09 (1H, d, 9.5 Hz, Ph), 6.74-6.72 (2H, m, Ph), 6.64-6.61 et 6.50-6.46 (3H, m, CHCHCHC), 5.04-4.98 (1H, dd, 10.5 Hz, 6.0 Hz, CH₂CH₂CH), 4.86 (2H, s, OCH₂O), 4.31-4.27 (1H, dd, 10.5 Hz, 3.5 Hz, CCOOCH₃), 3.81 (3H, s, CH₃OPh), 3.74 (3H, s, COOCH₃), 3.37 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.03-2.67 (4H, m, PhCH₂CH₂), 2.56-2.26 (2H, m, CHCH), 1.96 (3H, s, CHCCH₃).

RMN $^{13}C^{??}$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 201.11, 168.58, 152.94, 140.78, 139.95, 137.61, 137.07, 136.47, 134.68, 132.76, 130.41, 128.37, 128.09, 125.92, 116.65, 116.26, 111.60, 103.03, 102.43, 101.83, 93.45, 59.49, 55.76, 55.10, 52.38, 36.87, 29.96, 29.17, 20.91.

IR (film), ν (cm^{-1}): 2949, 1752, 1664, 1603, 1496, 1436, 1250, 1134, 1045, 975.

SM (m/e): 400 (M^+), 368 ($M^+ - CH_3OH$), 355 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Masse exacte théorique: 400.1886 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 400.1883 ± 0.0012 (M^+).

Ester 21

À une solution d'éthyle bis(trifluoroéthoxy)-2-phosphinopropionate (125 mg, 0.36 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 mL) ont été ajoutés le 18-couronne-6 (415 mg, 1.57 mmol) et le bis(triméthylsilyl) amidure de potassium (678 μ L, 0.34 mmol). La solution a été agitée pendant 15 min à $-78^\circ C$ et par la suite, une solution de silyle **14** (132 mg, 0.31 mmol) dans le tétrahydrofurane (2 mL) a été canulée. Le mélange a été agité pendant 1h, réchauffé à $0^\circ C$ et traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner le composé titre (154 mg, 95%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{28}H_{44}O_6Si$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.81-7.72 (1H, dd, 15.5 Hz, 4.0 Hz, CHCHCH), 7.59-7.56 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.92-6.82 (1H, d, 15.0 Hz, CHCHCH), 6.76-6.72 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.67-6.66 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.64-6.60 (1H, d, 11.0 Hz, CHCHCH), 4.92 (2H, s, OCH_2O), 4.90-4.85 (1H, t, 8.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.29-4.22 (2H, q, 6.0 Hz, OCH_2CH_3), 4.06 (2H, s, CH_2OSi), 3.80 (3H, s, CH_3OPh), 3.40 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.75-2.70 (2H, m, PhCH_2CH_2), 2.35-2.27 (2H, m, PhCH_2CH_2), 2.02 (3H, s, CH_3), 1.37-1.33 (3H, t, 5.5 Hz, OCH_2CH_3), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

SM (m/e): 472 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 447 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Alcool 22

À une solution de l'ester 21 (154 mg, 0.31 mmol) dans le dichlorométhane (15 mL) à -78°C a été ajouté l'hydruide de diisobutylaluminium (1.5 M dans le toluène, 714 μL , 1.07 mmol). Le mélange a été agité pendant 30 min à -78°C , puis traité avec du sulfate de sodium décahydraté et agité pendant 30 min à température ambiante. La solution a été filtrée et le solide a été rincé avec de l'acétate d'éthyle et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner le composé titre (132 mg, 94%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.45-7.42 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.90-6.81 (1H, dd, 15.0 Hz, 4.3 Hz, CHCHCH), 6.75-6.71 (1H, dd, 8.5 Hz, 3.0 Hz, Ph), 6.70 (1H, s, CHCHCH), 6.66-6.65 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.15-6.11 (1H, d, 11.0 Hz, CHCHCH), 4.92 (2H, s, OCH_2O), 4.88-4.83 (1H, t, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.43 (2H, s, CH_2OH), 4.04 (2H, s, CH_2OSi), 3.79 (3H, s, CH_3OPh), 3.40 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.67-2.73 (2H, m, PhCH_2CH_2), 2.26-2.34 (2H, m, PhCH_2CH_2), 1.93 (3H, d, 1.0 Hz, CH_3), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

SM (m/e): 462 (M^+) 447 ($\text{M}^+ - \text{H}_2$), 405 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Aldéhyde 23

À une solution de l'alcool 22 (55 mg, 0.12 mmol) dans l'acétonitrile (7 mL) ont été ajoutés le N-oxyde-4-méthylmorpholine (35 mg, 0.30 mmol), les tamis moléculaires 4Å activés et broyés (45 mg), le perruthénate (VII) de tétrapropylammonium (3.0 mg, 0.01 mmol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 45 min et par la suite le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:9) pour nous donner le composé titre (48 mg, 88%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{26}H_{40}O_5Si$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 10.39 (1H, s, \underline{CHO}), 7.62-7.5 (2H, m, \underline{Ph} + oléfiniques), 6.71-6.6 (2H, m, \underline{Ph} + oléfiniques), 4.92-4.87 (3H, m, $\underline{OCH_2O}$ + $\underline{CH_2CH_2CH}$), 4.05 (2H, s, $\underline{CH_2OSi}$), 3.81 (3H, s, $\underline{CH_3OPh}$), 3.39 (3H, s, $\underline{CH_2OCH_3}$), 2.79-2.74 (2H, m, $\underline{PhCH_2CH_2}$), 2.42-2.29 (2H, m, $\underline{PhCH_2CH_2}$), 1.90 (3H, s, $\underline{CH_3}$), 0.88 (9H, s, $\underline{C(CH_3)_3}$), 0.06 (6H, s, $\underline{Si(CH_3)_2}$).

SM (m/e): 460 (M^+).

Hydroxy-ester 24

À de la diisopropylamine (36.0 μL , 0.27 mmol) à 0°C a été ajouté le *n*-butyllithium (1.4 M dans l'hexane, 186 μL , 0.26 mmol). La solution a été diluée dans 1 mL de tétrahydrofurane et agitée pendant 15 min. Par la suite l'acétate de *t*-butyle (28.8 μL , 0.25 mmol) a été additionné et le mélange a été agité pendant 10 min. Une solution de l'aldéhyde 23 (22.9 mg, 45 μmol) dans le tétrahydrofurane a été ensuite canulée dans le milieu réactionnel. La réaction a été agitée pendant 30 min, puis traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite trois fois à l'éther. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:9). Le produit isolé obtenu est sous forme d'une huile. Le spectre RMN 1H ne permet pas conclure que le bon produit et donc le rendement n'a pas été calculé.

Formule brute: $C_{32}H_{52}O_7Si$.

RMN 1H (CDCl₃), δ (ppm): 7.48-7.45 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.84-6.72 (3H, m, Ph + CHCHCH), 6.30 et 6.08 (1H, m, PhCH), 5.25-5.20 (1H, dd, 15.5 Hz, 2.5 Hz CHCHCH), 4.91 (2H, s, OCH₂O), 4.88-4.83 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.50 (1H, t, 6.0 Hz, CHOH), 4.03-4.05 (2H, m, CH₂OSi), 3.79 (5H, s, CH₃OPh + CHC(O)), 3.40 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.72-2.63 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.35-2.25 (2H, m, PhCH₂CH₂), 1.85 (3H, s, CH₃), 1.47 (9H, s, OC(CH₃)₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂).

β -Céto-sulfone 26

À une solution de phénylméthyle sulfone (318 mg, 2.27 mmol) dans le tétrahydrofurane (8 mL) à -78°C, a été additionné le *n*-butyllithium (1.54 M dans l'hexane, 2.95 mL, 4.54 mmol). Le mélange a été agité pendant 15 min. Le dianion ainsi formé, a été canulé dans une solution de l'ester **21** (457 mg, 0.91 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (4 mL). Le mélange réactionnel a été agité pendant 15 min, puis réchauffé à 0°C et traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:9) pour donner le composé titre (504 mg, 90%) sous forme d'une huile jaune.

Formule brute: $C_{33}H_{46}O_7SSi$.

IR (film), ν (cm⁻¹): 3064, 3011, 2931, 2857, 1657, 1593, 1448, 1409, 1306, 1151, 1088, 1039, 960.

SM (m/e): 583 (M⁺ - CH₃O), 569 (M⁺ - CH₂-O-CH₃), 557 (M⁺ - C(CH₃)₃).

Alcool 27

À une solution de β céto-sulphone **26** (68 mg, 0.11 mmol) dans le tétrahydrofurane (2.5 mL) a été additionné le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 332 μ L, 0.33 mmol) et le mélange a été agité pendant 1h. Par la suite, le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de

chlorure d'ammonium et extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner le composé titre (31 mg, 55%) sous forme d'une huile jaune.

Formule brute: $C_{27}H_{32}O_7S$.

SM (m/e): 500 (M^+), 468 ($M^+ - CH_3OH$), 455 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Chlorure 28

À une solution de l'alcool **27** (270 mg, 0.54 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C, a été ajouté la triéthylamine (376 μ L, 2.70 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (75 μ L, 0.97 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C, puis l'héxaméthylphosphoramide (268 μ L, 1.62 mmol) et le chlorure de lithium (69 mg, 1.62 mmol) ont été additionnés. Le milieu réactionnel a été agité pendant 6 h à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner un mélange du composé titre (126 mg, 45%) sous forme d'une huile jaune. Le produit a été utilisé tel quel dans la réaction subséquente sans caractérisation autre que la chromatographie sur couche mince.

Formule brute: $C_{27}H_{31}O_6S$.

Triène 29

À une solution de carbonate de césium (760 mg, 2.33 mmol) et d'iodure de césium (605 mg, 2.33 mmol) dans l'acétonitrile (160 mL) a été additionné à l'aide d'une pompe seringue (0.5 mL/h pendant 10 h) le chlorure **28** (121 mg, 0.23 mmol) en solution dans 5 mL d'acétonitrile. La solution hétérogène a été chauffée à 75°C durant 10.5 h supplémentaire. Par la suite la solution a été refroidie à

température ambiante et traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et l'acétonitrile a été retiré par évaporation. Le résidu a été extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (11 mg, 10%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{27}H_{30}O_6S$.

SM (m/e): 482 (M^+), 450 ($M^+ - CH_3OH$).

β -Céto-ester 31

À une solution de l'alcool **15** (797 mg, 1.41 mmol), dans le dichlorométhane (20 mL) à 25°C, ont été ajoutés l'éthylvinyle éther (1.0 mL, 11.3 mmol) et le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (35.4 mg, 0.14 mmol). Le mélange a été agité pendant 2 h et par la suite, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (769 mg, 87%) sous forme d'une huile jaunâtre.

Formule brute: $C_{33}H_{54}O_9Si$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.36 (1H, m, Ph), 6.75-6.66 (3H, m, Ph + PhCHCH), 5.97-5.58 (1H, m, PhCHCH), 4.92 (2H, s, OCH₂O), 4.90-4.82 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.78-4.70 (1H, m, CHOCH₂CH₃), 4.45-4.19 (1H, m, CHOEE), 4.08-4.05 (2H, m, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.74 (3H, m, COOCH₃), 3.72-3.45 (4H, m, CH₂-COOCH₃ + OCH₂CH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.10-2.90 (1H, m, CHCH₃), 2.72-2.62 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.35-2.25 (2H, m, PhCH₂CH₂), 1.33-1.01 (3H, d, 7.0 Hz, CHCH₃ + OCHCH₃ + OCH₂CH₃), 0.88 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂).

SM (m/e): 561 ($M^+ - O-CH_2-O-CH_3$), 533 ($M^+ - C_2H_5OCH(O)CH_3$).

Alcool 32

À une solution du silyle **31** (769 mg, 1.23 mmol) dans le tétrahydrofurane (80 mL) à 25°C, a été additionné le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 2.47 mL, 2.47 mmol) et le mélange a été agité pendant 2h. Par la suite le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner le composé titre (541 mg, 86%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{27}H_{40}O_9$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.36 (1H, m, Ph), 6.75-6.66 (3H, m, Ph + PhCHCH), 5.97-5.58 (1H, m, PhCHCH), 4.92 (2H, s, OCH₂O), 4.90-4.82 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.78-4.70 (1H, m, CH₂OCH₂CH₃), 4.45-4.19 (1H, m, CH₂OEE), 4.08-4.05 (2H, m, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.74 (3H, m, COOCH₃), 3.72-3.45 (4H, m, CH₂COOCH₃ + OCH₂CH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 3.10-2.90 (1H, m, CHCH₃), 2.72-2.62 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.35-2.25 (2H, m, PhCH₂CH₂), 1.33-1.01 (3H, d, 7.0 Hz, CHCH₃ + OCHCH₃ + OCH₂CH₃).

Chlorure 33

À une solution de l'alcool **32** (261 mg, 0.51 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) à 0°C, ont été ajoutés la triéthylamine (429 μ L, 3.07 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (100 μ L, 1.28 mmol). Le mélange a été agité 30 min à 0°C, puis l'héxaméthylphosphoramide (312 μ L, 1.79 mmol) et le chlorure de lithium (76 mg, 1.79 mmol) ont été additionnés. Le milieu réactionnel a été agité pendant 6 h à température ambiante, puis traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner un mélange du composé titre (222 mg, 82%) sous forme d'une huile jaune. Le produit a été utilisé

tel quel dans la réaction subséquente sans caractérisation autre que la chromatographie sur couche mince.

Formule brute: $C_{27}H_{39}O_8Cl$.

Macrocycle 34

À une solution de carbonate de césium (872 mg, 2.68 mmol) et d'iodure de césium (696 mg, 2.68 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (530 mL) a été additionné à l'aide d'une pompe seringue (1.5 mL/h pendant 6.5 h) le chlorure **33** (282 mg, 0.54 mmol) en solution dans 10 mL d'acétonitrile. La solution hétérogène a été chauffée à 75°C durant 10.5 h supplémentaire. Par la suite la solution a été refroidie à température ambiante et traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et l'acétonitrile a été retiré par évaporation. Le résidu a été extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (110 mg, 42%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{27}H_{38}O_8$.

SM (m/e): 482 (M^+), 450 ($M^+ - CH_3OH$).

Hydroxy-ester 39

À une solution de diisopropylamide de lithium (2.0 M dans le tétrahydrofurane, 3.68 mL, 1.23 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 mL) à -78°C a été additionné le propionate de méthyle et le mélange a été agité pendant 15 min. Par la suite, une solution de l'aldéhyde **14** (515 mg, 1.23 mmol) dans le tétrahydrofurane (8 mL) a été canulée. Le milieu réactionnel a été agité pendant 15 min puis réchauffé à température ambiante et traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-

éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (514 mg, 82%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{27}H_{44}O_7Si$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.36 (1H, dd, 8.5 Hz, 8.5 Hz, Ph), 6.85-6.80 (1H, d, 15.5 Hz, PhCHCH), 6.75-6.71 (1H, dd, 8.0 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.67-6.66 (2H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.02-5.91 (1H, m, PhCHCH), 4.90 (2H, s, OCH₂O), 4.88-4.83 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.58-4.52 et 4.42-4.32 (1H, m, CHOH), 4.05 (2H, d, 2.5 Hz, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 3.40 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.81-2.64 (2H, m, PhCH₂CH₂), 2.35-2.30 (2H, m, PhCH₂CH₂), 1.25-1.18 (3H, m, CHCH₃), 0.85 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.06 (6H, s, Si(CH₃)₂).

SM (m/e): 446 ($M^+ - (H_2O + MeOH)$), 401 ($M^+ - (H_2O + MeOH + MOM)$), 389 ($M^+ - (H_2O + MeOH + O-CH_2-O + C-(CH_3)_3)$).

Ester 40

À une solution du β -hydroxy-ester 39 (514 mg, 1.01 mmol), dans le dichlorométhane (20 mL) à 25°C, ont été ajoutés l'éthylvinyle éther (966 μ L, 10.1 mmol) et le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (25.4 mg, 0.10 mmol). Le mélange a été agité pendant 2 h et par la suite, la solution a été traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (581 mg, 99%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{31}H_{52}O_8Si$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.36 (1H, m, Ph), 6.79-6.66, (3H, m, PhCHCH + Ph), 6.04-5.71 (1H, m, CHCHCH(OEE)), 4.92 (2H, s, OCH₂O), 4.91-4.83 (1H, m, CH₂CH₂CH), 4.78-4.68 (1H, m, CH₃CHOCH₂CH₃), 4.43-4.22 (1H, m, CHOEE), 4.08-4.05 (2H, m, CH₂OSi), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.71-3.33 (2H, m, OCH₂CH₃), 3.64 (3H, s, COOCH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.74-2.66 (3H, m, PhCH₂CH₂ +

CHCH_3), 2.34-2.26 (2H, m, PhCH_2CH_2), 1.32-1.09 (9H, m, $\text{CHCH}_3 + \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.88 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).
 SM (m/e): 594 ($\text{M}^+ + (\text{NH}_4)^+$), 519 ($\text{M}^+ - (\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{H}_2\text{O})$).

β -Céto-sulfone 41

À une solution de méthylphényle sulfone (709 mg, 5.06 mmol) dans le tétrahydrofurane (13 mL) à 0°C, a été additionnée le *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 3.2 mL, 5.06 mmol). La solution résultante a été agitée pendant 15 min. Le dianion ainsi formé a été ajouté canulé dans une solution de l'ester 40 (587 mg, 1.01 mmol) dans le tétrahydrofurane (5 mL) et agité pendant 30 min supplémentaire. Le mélange réactionnel a été agité ensuite pendant 15 min, puis réchauffé à 0°C et traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (663 mg, 93%) sous d'une huile.

Formule brute: $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_9\text{SSi}$.

RMN $^1\text{H}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.91-7.81 (2H, m, PhSO_2), 7.63-7.44 (3H, m, $\text{PhSO}_2 + \text{Ph}$), 7.37-7.24 (1H, m, PhSO_2), 6.73-6.61 (3H, m, $\text{PhCHCH} + \text{Ph}$), 5.85-5.56 (1H, m, $\text{CHCHCH}(\text{OEE})$), 4.88 (2H, s, OCH_2O), 4.87-4.79 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.70-4.38 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3) + \text{CH}(\text{OEE})$), 4.25-4.01 (5H, m, $\text{CH}_2\text{OSi} + \text{CHCH}_3 + \text{CH}_2\text{SO}_2$), 3.74 (3H, s, CH_3OPh), 3.70-3.10 (2H, m, $(\text{CH})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.36 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.66-2.59 (2H, m, PhCH_2CH_2), 2.30-2.23 (2H, m, PhCH_2CH_2), 1.31-0.97 (9H, m, $\text{CHCH}_3 + \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 0.84 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.01 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

SM (m/e): 722 ($\text{M}^+ + (\text{NH}_4)^+$).

Alcool 42

À une solution de sulfone 41 (663 mg, 0.94 mmol) dans le tétrahydrofurane (15 mL), à 25°C a été additionné le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le té-

trahydrofurane, 2.82 mL, 2.82 mmol) et le mélange a été agitée pendant 3 h. Par la suite, le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes 5:5) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (472 mg, 85%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{31}H_{42}O_9S$.

RMN $^1H^*$ ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.94-7.84 (2H, m, $\underline{PhSO_2}$), 7.68-7.49 (3H, m, $\underline{PhSO_2} + \underline{Ph}$), 7.42-7.27 (1H, m, $\underline{PhSO_2}$), 6.80-6.64 (3H, m, $\underline{PhCHCH} + \underline{Ph}$), 5.89-5.61 (1H, m, $\underline{CHCHCH(OEE)}$), 4.94 (2H, s, $\underline{OCH_2O}$), 4.98-4.92 (1H, m, $\underline{CH_2CH_2CH}$), 4.90-4.42 (2H, m, $\underline{CH_3CHCHOCH_2CH_3} + \underline{CHOEE}$), 4.26-3.94 (5H, m, $\underline{CH_2OSi} + \underline{CHCH_3} + \underline{CH_2SO_2}$), 3.80 (3H, s, $\underline{CH_3OPh}$), 3.67-3.17 (2H, m, $\underline{(CH)OCH_2CH_3}$), 3.41 (3H, s, $\underline{CH_2OCH_3}$), 2.81-2.64 (2H, m, $\underline{PhCH_2CH_2}$), 2.34-2.23 (2H, m, $\underline{PhCH_2CH_2}$), 1.35-1.01 (9H, m, $\underline{CHCH_3} + \underline{OCH(CH_3)OCH_2CH_3}$).

SM: m/e: 608 ($M^+ + (NH_4)^+$), 573 ($M^+ - OH$).

Chlorure 43

À une solution de l'alcool 42 (206 mg, 0.35 mmol) dans le dichlorométhane (6 mL) à 0°C, a été ajouté la triéthylamine (146 μ L, 1.05 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (54 μ L, 0.70 mmol). Le mélange a été agité 45 min à 0°C, puis l'héxaméthylphosphoramide (186 μ L, 0.70 mmol) et le chlorure de lithium (30 mg, 0.70 mmol) ont été additionnés. Le milieu réactionnel a été agité pendant 6 h à température ambiante puis traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:1) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (120 mg, 53%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{31}H_{41}O_8SCl$.

RMN $^1\text{H}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.95-7.82 (2H, m, PhSO_2), 7.72-7.46 (3H, m, $\text{PhSO}_2 + \text{Ph}$), 7.42-7.30 (1H, m, PhSO_2), 6.79-6.65 (3H, m, $\text{PhCHCH} + \text{Ph}$), 5.90-5.61 (1H, m, $\text{CHCHCH}(\text{OEE})$), 4.94 (2H, s, OCH_2O), 5.08-4.88 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 4.72-4.40 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3 + \text{CHOEE}$), 4.28-3.92 (5H, m, $\text{CH}_2\text{OSi} + \text{CHCH}_3 + \text{CH}_2\text{SO}_2$), 3.80 (3H, s, CH_3OPh), 3.79-3.13 (2H, m, $(\text{CH})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.41 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.79-2.62 (2H, m, PhCH_2CH_2), 2.40-2.20 (2H, m, PhCH_2CH_2), 1.37-0.85 (9H, m, $\text{CHCH}_3 + \text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

SM: m/e: 624 ($\text{M}^+ + (\text{NH}_4)^+$).

Macrocycle 44

À une solution de carbonate de césium (322 mg, 0.99 mmol) et d'iodure de césium (257 mg, 0.99 mmol) dans l'acétonitrile anhydre (120 mL) a été additionnés à l'aide d'une pompe seringue (0.5 mL/h pendant 4 h) le chlorure **43** (121 mg, 0.20 mmol) en solution dans l'acétonitrile (2 mL). La solution hétérogène a été chauffée à 70°C durant 8 h supplémentaire. Par la suite, la solution a été refroidie à température ambiante et traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et l'acétonitrile a été retiré par évaporation. Le résidu a été extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 5:5) pour donner un mélange de diastéréoisomères du composé titre (66 mg, 58%).

Formule brute: $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{S}$.

SM (m/e): 572 (M^+).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-al)-5-méthoxy phényl)-1-chloro-3-méthoxyméthoxytétra-3-ène (**46**)

À une solution de l'alcool **13** (1.91 g, 62 mmol) dans le dichlorométhane (50 mL) à 0°C, ont été ajoutés, la triéthylamine (2.6 mL, 187 mmol) et le chlorure de méthanesulfonyle (930 μL , 120 mmol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 30 min. Par la suite, le chlorure de lithium (508 mg, 120 mmol) et

l'hexaméthylphosphoramide (2.09 mL, 120 mmol) ont été additionnés et le milieu réactionnel a été réchauffé à température ambiante et agité pendant 5 h. Ensuite, le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:1) pour donner le composé titre (1.66 g, 85%) sous forme d'un solide jaunâtre.

Formule brute: $C_{17}H_{21}O_4Cl$.

Point de fusion 61-63°C.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9.67-9.64 (1H, d, 7.5 Hz, CHO), 7.74-7.68 (1H, d, 15.5 Hz, $CHCHCHO$), 7.58-7.55 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.79-6.76 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.73-6.72 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.59-6.52 (1H, dd, 15.5 Hz, 7.5 Hz, $PhCHCH$), 5.00-4.95 (1H, t, 8.0 Hz, CH_2CH), 4.90 (2H, s, CH_2OCH_3), 3.94 (2H, s, CH_2Cl), 3.80 (3H, s, CH_3OPh), 3.36 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.86-2.80 (2H, t, 7.5 Hz, $PhCH_2$), 2.36-2.29 (2H, q, 8.0 Hz, $PhCH_2CH_2$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 193.64, 161.74, 150.35, 149.29, 143.38, 128.58, 127.41, 124.79, 115.44, 112.58, 105.49, 93.73, 55.79, 55.17, 40.11, 33.64, 28.85.
IR (solution $CHCl_3$), ν (cm^{-1}): 3010, 2946-2836, 2742, 1672, 1599, 1495, 1461, 1308, 1258, 1205, 1134, 1013, 812, 725.

SM (m/e): 324 (M^+), 279 ($M^+ - CH_2OCH_3$).

Masse exacte théorique: 324.1128 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 324.1122 ± 0.0009 (M^+).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-ol)-5-méthoxy phényl)-1-chloro-3-méthoxyméthoxytétra-3-ène (47)

À une solution de chlorure 46 (1.64 g, 5.0 mmol) dans le méthanol (50 mL) à 25°C, a été additionné le borohydrure de sodium (201 mg, 5.3 mmol). Le mélange a été agité pendant 40 min, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait quatre fois avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par

chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 2:3) pour donner le composé titre (1.64 g, 99%) sous forme de solide blanc.

Formule brute: $C_{17}H_{23}O_4Cl$.

Point de fusion 49-50°C.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.42-7.39 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.83-6.78 (1H, d, 15.5 Hz, CHCHCH₂OH), 6.76-6.73 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.7 Hz, Ph), 6.68-6.67 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.22-6.13 (1H, dt, 15.5 Hz, 6.0 Hz, PhCHCH), 5.05-4.99 (1H, t, 8.0 Hz, CH₂CH), 4.94 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.33-4.30 (2H, d, 5.5 Hz, CH₂OH), 3.97 (2H, s, CH₂Cl), 3.80 (3H, s, CH₃OPh), 3.42 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.77-2.72 (2H, t, 7.5 Hz, PhCH₂), 2.36-2.28 (2H, q, 8.0 Hz, PhCH₂CH₂).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 159.17, 150.07, 140.28, 128.45, 128.24, 128.12, 127.34, 114.99, 112.00, 106.75, 93.95, 63.99, 55.90, 55.20, 40.38, 33.83, 28.48.

IR (solution $CHCl_3$), ν (cm^{-1}): 3409, 3010, 2940, 1661, 1606, 1495, 1461, 1254, 1153, 1059, 1013, 723.

SM (m/e): 326 (M^+), 294 ($M^+ - CH_3OH$), 281 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Masse exacte théorique: 326.1285 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 326.1279 ± 0.0009 (M^+).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-tert-Butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxy phényl)-1-chloro-3-méthoxyméthoxytétra-3-ène (48)

À une solution de l'alcool 47 (1.64 g, 5.0 mmol) dans le tétrahydrofurane (50 ml), à 25°C, ont été ajouté l'imidazole (850 mg, 8.3 mmol) et le chlorure de *t*-butyldiméthylsilyle (1.13 g, 7.5 mmol). Le mélange a été agité pendant 2.5 h, traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois avec de l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner le composé titre (1.85 mg, 84%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $C_{23}H_{37}O_4SiCl$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.42-7.39 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.80-6.72 (2H, m, Ph + CHCHCH₂), 6.66-6.65 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.13-6.04 (1H, dt, 15.5 Hz, 6.0 Hz,

PhCHCH), 5.04-4.99 (1H, t, 8.0 Hz, CH₂CH), 4.94 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.36-4.34 (2H, dd, 5.0 Hz, 1.5 Hz, CH₂OSi), 3.95 (2H, s, CH₂Cl), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.42 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.75-2.70 (2H, m, PhCH₂), 2.35-2.27 (2H, q, 8.0 Hz, PhCH₂CH₂), 0.94 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.10 (6H, s, Si(CH₃)₂).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 158.78, 150.05, 139.89, 128.97, 128.44, 127.21, 126.17, 114.97, 11.87, 106.44, 93.89, 63.99, 55.84, 55.07, 40.25, 34.04, 28.15, 25.89, 18.32, -5.16.

IR (film), ν (cm⁻¹): 3010, 2951, 2856, 1662, 1608, 1496, 1465, 1255, 1133, 1061, 1016, 837.

SM (m/e): 395 (M⁺ - CH₂-O-CH₃).

Masse exacte théorique: 395.1809 (M⁺ - CH₂-O-CH₃).

Masse exacte expérimentale: 395.1814 ± 0.0012 (M⁺ - CH₂-O-CH₃).

β-Céto-phosphonate 50

À une suspension d'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 114 mg, 4.57 mmol) dans le tétrahydrofurane (7 mL) à 25°C, a été ajouté diméthyl(2-oxopropyl)phosphonate (2.86 mL, 4.57 mmol). Le mélange a été agité pendant 15 min puis refroidi à 0°C. Par la suite le *n*-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 2.86 mL, 4.57 mmol) a été additionné et le mélange réactionnel est agité 15 min. Une solution du chlorure 48 (251 mg, 0.57 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL) a été ensuite canulé et le mélange a été réchauffé à température ambiante. La solution a été traitée avec une solution saturée aqueuse de chlorure d'ammonium et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes-méthanol, 9:10:1) pour donner le composé titre (64.7 mg, 20%) sous forme d'une huile.

Formule brute: C₂₈H₄₇O₄SiP.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7.39-7.35 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.84-6.79 (1H, d, 16.5 Hz, CHCHCH₂), 6.73-6.70 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.66-6.65 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.10-6.00 (1H, dt, 15.5 Hz, 6.0 Hz, PhCHCH), 4.85 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.73-4.68 (1H, t, 6.0 Hz, CH₂CH), 4.37-4.32 (2H, dd, 5.0 Hz, 1.5 Hz, CH₂OSi), 3.79 (6H, s,

$P(OCH_3)_2$, 3.74 (3H, s, CH_3OPh), 3.38 (3H, s, CH_2OCH_3), 3.08-3.00 (2H, d, 22.5 Hz, $CH_2P(O)$), 2.70-2.65 (2H, t, 8.0 Hz, $PhCH_2$), 2.63-2.60 (2H, t, 7.5 Hz, $CH_2C(O)$), 2.35-2.30 (2H, t, 7.5 Hz, $CH_2CH_2C(O)$), 2.29-2.20 (2H, q, 8.0 Hz, $PhCH_2CH_2$), 0.93 (9H, s, $C(CH_3)_3$), 0.10 (6H, s, $Si(CH_3)_2$).
 SM (m/e): 555 ($M^+ - CH_3$), 539 ($M^+ - OCH_3$), 525 ($M^+ - CH_2-O-CH_3$).

Alcool 51

À une solution de β céto-phosphonate **50** (65 mg, 0.11 mmol) dans le tétrahydrofurane (3 mL) a été additionné le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 227 μ L, 0.23 mmol) et le mélange a été agité pendant 75 min. Par la suite le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies et séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par évaporation du solvant. Le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes-méthanol, 9:10:1) pour donner le composé titre (38 mg, 73%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{22}H_{33}O_8P$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.37 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.84-6.79 (1H, d, 16.5 Hz, $CHCHCH_2$), 6.73-6.70 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.66-6.65 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.20-6.13 (1H, dt, 16.0 Hz, 6.0 Hz, $PhCHCH$), 4.85 (2H, s, CH_2OCH_3), 4.76-4.71 (1H, t, 6.0 Hz, CH_2CH), 4.32-4.28 (2H, m, CH_2OH), 3.78 (6H, s, $P(OCH_3)_2$), 3.74 (3H, s, CH_3OPh), 3.37 (3H, s, CH_2OCH_3), 3.10-3.02 (2H, d, 22.5 Hz, $CH_2-P(O)$), 2.71-2.62 (4H, m, $PhCH_2 + CH_2C(O)$), 2.37-2.32 (2H, t, 7.5 Hz, $CH_2CH_2C(O)$), 2.27-2.23 (2H, q, 8.0 Hz, $PhCH_2CH_2$).

Aldéhyde 52

À une solution de l'alcool **51** (37.6 mg, 82.0 μ mol) dans le dichlorométhane (1.5 mL) ont été ajoutés le N-oxyde-4-méthylmorpholine (14.5 mg, 124.0 μ mol), des tamis moléculaires 4Å activés et broyés (100 mg) et le perruthénate (VII) de tétrapropylammonium (8.9 mg, 25.0 μ mol). Le mélange réactionnel a été agité pendant 1h, le solvant a été retiré par évaporation et le produit brut a été purifié

par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes-méthanol, 9:10:1) pour donner le composé titre (27 mg, 71%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{22}H_{31}O_8P$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9.69-9.67 (1H, d, 8.0 Hz, \underline{CHO}), 7.81-7.76 (1H, d, 15.5 Hz, \underline{PhCHCH}), 7.60-7.57 (1H, d, 8.5 Hz, \underline{Ph}), 6.81-6.75 (2H, m, \underline{Ph}) 6.62-6.65 (1H, dd, 15.5 Hz, 6.0 Hz, $\underline{CHCHCHO}$), 4.84 (2H, s, $\underline{CH_2OCH_3}$), 4.74-4.68 (1H, t, 7.5 Hz, $\underline{CH_2CH}$), 3.84 (6H, d, 16.0 Hz, $\underline{P(OCH_3)_2}$), 3.74 (3H, s, $\underline{CH_3OPh}$), 3.35 (3H, s, $\underline{CH_2OCH_3}$), 3.09-3.02 (2H, d, 17.5 Hz, $\underline{CH_2P(O)}$), 2.82-2.77 (2H, t, 7.0 Hz, $\underline{PhCH_2}$), 2.70-2.65 (2H, t, 7.5 Hz, $\underline{CH_2C(O)}$), 2.36-2.26 (4H, m, $\underline{CH_2CH_2C(O)} + \underline{PhCH_2CH_2}$).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-tert-Butyldiméthylsilyloxy)-5-méthoxy phényl)-3-one-6-méthoxyméthoxyocta-6-énoate de méthyle (54)

À une suspension d'hydruure de sodium (60% dans l'huile, 244 mg, 6.58 mmol) dans le tétrahydrofurane (6 mL) à 0 °C, a été ajouté l'acétoacétate de méthyle (631 μ L, 5.85 mmol) et le mélange a été agité pendant 30 min. Par la suite, a été ajouté le *n*-butyllithium (1.61 M dans l'hexane, 3.64 ml, 5.85 mmol) et on a laissé réagir pendant 30 min. Préalablement, à une solution de chlorure **48** (515 mg, 1.17 mmol) dans le tétrahydrofurane (4 mL) a été additionnée l'iodure de sodium (351 mg, 2.93 mmol) à 25°C. Par la suite, la solution du dianion a été canulée dans la solution du chlorure **48** et la solution a été agitée pendant 30 min à 25°C. Le mélange a été traité avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner le composé titre (521 mg, 86%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $C_{28}H_{44}O_7Si$.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.40-7.37 (1H, d, 8.5 Hz, \underline{Ph}), 6.80-6.64 (3H, m, $\underline{Ph} + \underline{CHCHCH_2}$), 6.10-6.02 (1H, dt, 15.5 Hz, 5.0 Hz, \underline{PhCHCH}), 4.85 (2H, s, $\underline{CH_2OCH_3}$), 4.72-4.67 (1H, t, 7.5 Hz, $\underline{CH_2CH}$), 4.36-4.33 (2H, dd, 5.0 Hz, 1.5 Hz, $\underline{CH_2OSi}$), 3.79 (3H, s, $\underline{CH_3OPh}$), 3.72 (3H, s, $\underline{COOCH_3}$), 3.40 (2H, s, $\underline{C(O)CH_2C(O)}$), 3.37 (3H, s,

CH_2OCH_3), 2.70-2.65 (2H, m, PhCH_2), 2.48-2.42 (2H, m, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.33-2.21 (4H, m, PhCH_2CH_2 , + $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 0.94 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.11 (6H, s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 201.75, 167.52, 158.77, 152.51, 140.54, 140.54, 128.82, 128.57, 127.09, 126.30, 115.04, 111.87, 101.07, 93.48, 63.99, 55.86, 55.18, 52.22, 48.86, 40.45, 34.24, 32.81, 28.02, 26.66, 25.96, 23.82, 18.39, -5.17. IR (film), ν (cm^{-1}): 2951, 2857, 1749, 1721, 1666, 1608, 1496, 1462, 1254, 1129, 837, 778.

SM (m/e): 475 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$), 443 ($\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{-O-CH}_3)$).

Masse exacte théorique: 463.2152 ($\text{M}^+ - \text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Masse exacte expérimentale: 463.2149 ± 0.0013 ($\text{M}^+ - (\text{CH}_3\text{OH} + \text{CH}_2\text{-O-CH}_3)$).

(2E,3E)-6-((2-Prop-1-ène-3-ol)-5-méthoxy phényl)-3-one-6-méthoxyméthoxyocta-6-énoate de méthyle (55)

A une solution de β -céto-ester **54** (521 mg, 1.00 mmol) dans le tétrahydrofurane (10 mL) à 25°C, a été ajouté le fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 2.00 mL, 2.00 mmol) et le mélange a été agité pendant 2.5 h. Le mélange a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois à l'éther. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 3:7) pour donner le composé titre (327 mg, 80%) sous forme d'une huile.

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_7$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.41-7.38 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.85-6.80 (1H, d, 15.5 Hz, CHCHCH_2), 6.75-6.71 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.66 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.21-6.12 (1H, dt, 15.5 Hz, 5.0 Hz, PhCHCH), 4.87 (2H, s, CH_2OCH_3), 4.76-4.71 (1H, t, 7.5 Hz, CH_2CH), 4.32-4.30 (2H, m, CH_2OH), 3.79 (3H, s, CH_3OPh), 3.73 (3H, s, COOCH_3), 3.42 (2H, s, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 3.37 (3H, s, CH_2OCH_3), 2.72-2.67 (2H, t, 7.5 Hz, PhCH_2), 2.55-2.50 (2H, t, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.36-2.31 (2H, t, 7.5 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.29-2.21 (2H, q, 7.5 Hz, PhCH_2CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 202.39, 158.97, 152.51, 140.86, 128.49, 128.30, 127.86, 127.14, 115.04, 111.93, 101.27, 93.44, 63.80, 55.84, 55.14, 52.29, 48.92, 40.44, 34.30, 28.41, 23.75.

IR (film), ν (cm^{-1}): 3459, 2947, 1746, 1717, 1666, 1607, 1495, 1443, 1311, 1254, 1037, 834.

SM (m/e): 406 (M^+), 388 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 374 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 344 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-OH}$).

Masse exacte théorique: 388.1886 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

Masse exacte expérimentale: 388.1879 ± 0.0011 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$).

(2E,3E)-6-((2-prop-1-ène-3-Pivaloyloxy)-5-méthoxy phényl)-3-one-6-méthoxyméthylxynon-6-énoate de méthyle (56)

À une solution d'alcool **55** (2.16 g, 5.30 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) à 0°C , ont été ajoutés la 2,6-lutidine (1.85 mL, 16.0 mmol) et le chlorure de pivaloyle (1.31 mL, 10.6 mmol). Le mélange a été agité pendant 2.5 h à 25°C . La solution a été ensuite traitée avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 2:3) pour donner le composé titre (2.31 g, 89%) sous forme d'une huile jaunâtre.

Formule brute: $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_8$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.41-7.38 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.86-6.80 (1H, d, 15.5 Hz, CHCHCH₂), 6.75-6.71 (1H, dd, 8.5 Hz, 2.5 Hz, Ph), 6.67 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.10-6.01 (1H, dt, 15.5 Hz, 6.0 Hz, PhCHCH), 4.85 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.74-4.69 (3H, m, CH₂OPv + CH₂CH), 3.79 (3H, s, CH₃OPh), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 3.41 (2H, s, C(O)CH₂C(O)), 3.37 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.71-2.66 (2H, t, 7.5 Hz, Ph-CH₂), 2.51-2.45 (2H, m, CH₂C(O)), 2.34-2.21 (2H, m, CH₂CH₂C(O) + PhCH₂CH₂), 1.22 (9H, s, C(CH₃)₃).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 201.74, 178.26, 167.52, 159.23, 152.57, 140.92, 130.64, 127.79, 127.21, 123.14, 115.11, 111.94, 100.94, 93.44, 65.16, 55.85, 55.20, 52.22, 48.86, 40.38, 38.76, 34.20, 28.09, 27.18, 23.76.

IR (film), ν (cm^{-1}): 2955, 2922, 2851, 1738, 1722, 1716, 1667, 1606, 1494, 1454, 1280, 1256, 1151, 1035.

SM (m/e): 490 (M^+), 458 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 445 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OCH}_3$).

Masse exacte théorique: 490.2566 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 490.2577 ± 0.0014 (M^+).

(±) (8Z,9E) 8,9-13,14 Diseco-3-méthoxy-14 méthoxyméthoxy-17 céto estra-1,3,5,8,9-pentaène-18-oate de méthyle (57)

A une solution de triméthylphosphine (1,0 M dans le toluène, 855 μl , 0.86 mmol) dans le benzène (15 mL) à 25 °C, a été ajouté le 1-1'-azobis(N,N-diméthylformamide) (147 mg, 0.86 mmol) et le mélange a été agité pendant 30 min. L'alcool **55** (174 mg, 0.43 mmol) dans le benzène a été ensuite canulé et agité pendant 1 h. Le solvant a été retiré par évaporation et le produit a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner le composé titre (85 mg, 51%) sous forme de solide blanc.

(±) (8Z,9E) 8,9-13,14 Diseco-3-méthoxy-14 méthoxyméthoxy-17 céto estra-1,3,5,8,9-pentaène-18-oate de méthyle (57)

À une solution du β -céto-ester **56** (600 mg, 1.48 mmol) dans le tétrahydrofurane dégazé (10 mL) et sous argon, a été additionné le O,N bis(triméthylsilyl)acétamide et cette solution a été ensuite portée à reflux pendant 5 h. Une deuxième solution de tétrakis triphénylphosphine palladium (358 mg, 0.31 mmol) et de 1,3 bis diphénylphosphinopropane (134 mg, 0.33 mmol) dans le tétrahydrofurane dégazé (490 mL) et sous argon a été portée à reflux pendant 1h. Par la suite la solution du β -céto-ester a été refroidie a été ajouté par addition lente (0.75 mL/h pendant 13 h) et le mélange résultant a été portée à reflux pendant 4 h supplémentaires. Le solvant a été retiré par évaporation et le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:4) pour donner le composé titre (368 mg, 64%) sous forme de solide blanc.

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$.

Point de fusion 122-123°C.

RMN $^1\text{H}^*$ (CDCl_3), δ (ppm): 7.21-7.19 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.71-6.64 (2H, m, Ph), 6.60-6.54 (1H, d, 15.5 Hz, CHCHCH), 5.83-5.73 (1H, m, PhCHCH), 4.90-4.86 (2H, m, CH₂OCH₃), 4.70-4.65 (1H, t, 8.0 Hz, CH₂CH), 3.77 (3H, s, CH₃OPh), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 3.41 (3H, s, CH₂OCH₃), 2.99-2.78 (4H, m, CH₂C(O) + CH₂CHC(O)), 2.75-2.68 (1H, m, CH₂CHC(O)), 2.62-2.57 (2H, t, 8.5 Hz, PhCH₂), 2.39-2.34 (2H, t, 7.5 Hz, CH₂CH₂C(O)), 2.06-1.90 (2H, m, PhCH₂CH₂).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 204.39, 169.65, 158.98, 153.80, 141.18, 131.48, 128.82, 128.05, 125.64, 114.52, 111.42, 101.07, 93.50, 57.59, 55.90, 55.06, 52.41, 40.57, 35.07, 32.24, 29.38, 23.75.

IR (solution CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3019, 2954, 1740, 1712, 1661, 1609, 1494, 1441, 1251, 1159, 1043.

SM (m/e): 388 (M^+), 356 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$), 343 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$).

Masse exacte théorique: 388.1886 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 388.1898 ± 0.0011 (M^+).

(8Z,9E,12Z) 8,9-13,14 Diseco-3-méthoxy-14 méthoxyméthoxy-17 céto estra-1,3,5,8,9,12-hexaène-18-oate de méthyle (6)

À une solution d'anhydride benzèneséléninique (156 mg, 1.21 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) à 25 °C, a été ajouté la triéthylamine (280 μL , 2.01 mmol) et le mélange a été agité pendant 15 min. Une solution de macrocycle **57** (156 mg, 0.40 mmol) dans 3 mL de dichlorométhane a été canulée et le mélange résultant a été agité pendant 20 min. Le solvant a été retiré par évaporation et le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:3) pour donner le composé titre (141 mg, 91%) sous forme de solide jaune.

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$.

Point de fusion 142-144°C.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.42-7.38 (1H, d, 11.5 Hz, PhCHCHCH), 7.19-7.17 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.96-6.91 (1H, d, 16.0 Hz, PhCHCH), 6.75-6.70 (2H, m, Ph), 6.67-6.58 (1H, dd, 11.5 Hz, 11.5 Hz, PhCHCH), 4.99 (2H, s, CH₂OCH₃), 4.97-4.92 (1H, t, 8.2 Hz, CH₂CH), 3.80 (3H, s, CH₃OPh), 3.79 (3H, s, COOCH₃), 3.46 (3H, s,

CH_2OCH_3), 2.99-2.94 (2H, t, 6.5 Hz, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.81-2.75 (2H, m, PhCH_2), 2.53-2.48 (2H, t, 7.0 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$), 2.29-2.23 (2H, m, PhCH_2CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 203.94, 165.05, 160.20, 152.31, 143.72, 143.32, 142.47, 135.36, 132.44, 126.88, 124.16, 117.24, 111.54, 103.01, 94.01, 55.97, 55.26, 52.09, 41.09, 37.95, 29.64, 28.15, 24.99.

IR (solution CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3010, 2954, 1695, 1661, 1585, 1437, 1277, 1236, 1158, 1047, 988.

SM (m/e): 386 (M^+), 341 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-O-CH}_3$).

Masse exacte théorique: 386.1729 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 388.1733 ± 0.0012 (M^+).

(\pm) 3-Méthoxy-14 β méthoxyméthoxy-17 céto estra-1,3,5,11-tétraène-18-oate de méthyle (7)

À une solution du triène **6** (100.0 mg, 0.26 mmol) dans le xylène dégazé et sous argon, a été additionné la triéthylamine (180 μl , 1.30 mmol) et le mélange a été porté à reflux pendant 11h. Le solvant a été retiré par évaporation, puis le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:3) pour donner le composé titre (80 mg, 80%) sous forme de solide blanc.

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6$.

Point de fusion 93-95°C.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 7.29-7.26 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.78-6.74 (1H, dd, 3.0 Hz, 2.8 Hz, Ph), 6.69-6.68 (1H, d, 2.5 Hz, Ph), 6.55-6.51 (1H, dd, 11.5 Hz, 1.5 Hz, PhCHCH), 5.60-5.55 (1H, dd, 13.0 Hz, 3.0 Hz, PhCHCH), 4.92-4.89 et 4.78-4.75 (2H, dd, 8.0 Hz, 8.0 Hz, CH_2OCH_3), 3.79 (3H, s, CH_3OPh), 3.69 (3H, s, COOCH_3), 3.41 (3H, s, CH_2OCH_3), 3.27-3.24 (1H, d, 11.0 Hz, Ph-CH), 2.98-1.55 (9H, m, PhCH₂CH₂CH + CH₂CH₂C(O)).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 211.77, 168.88, 157.79, 137.43, 131.99, 129.15, 125.74, 123.39, 114.01, 111.68, 92.53, 87.78, 68.39, 55.78, 55.13, 52.41, 42.32, 39.80, 35.79, 29.71, 23.17, 22.07.

IR (solution CHCl_3), ν (cm^{-1}): 3009, 2954, 2840. 1756, 1730, 1610, 1578, 1502, 1258, 1214, 1153, 1020, 909.

SM (m/e): 386 (M⁺), 354 (M⁺ - CH₃OH), 341 (M⁺ - CH₂-O-CH₃).

Masse exacte théorique: 386.1729 (M⁺).

Masse exacte expérimentale: 386.1726 ± 0.0011 (M⁺).

(±) 3-Méthoxy-14β hydroxy-17 céto estra-1,3,5,11-tétraène-18-oate de méthyle (59)

À une solution du tétracyclique **7** (5.5 mg, 12.4 μmol) dans le méthanol (500 μL) à température ambiante, a été ajoutées quelques gouttes acide chlorhydrique concentré et le mélange a été agité pendant 3h. Par la suite le milieu réactionnel a été traité avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait quatre fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative (acétate d'éthyle-hexanes, 1:1) pour donner le composé titre (4.2 mg, 86%) sous forme de solide blanc.

Formule brute: C₂₀H₂₂O₅.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7.24-7.21 (1H, d, 5.5 Hz, Ph), 6.75-6.71 (2H, m, Ph), 6.51-6.47 (1H, dd, 11.5 Hz, 1.5 Hz, PhCHCH), 5.74-5.70 (1H, dd, 13.0 Hz, 3.0 Hz, PhCHCH), 4.65 (2H, s, CH₂OH), 3.78 (3H, s, CH₃OPh), 3.77 (3H, s, COOCH₃), 3.30-3.26 (1H, d, 11.0 Hz, P-CH), 3.00-1.55 (9H, m, PhCH₂CH₂CH + CH₂CH₂C(O)).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm):

IR (solution CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3468, 3022, 2956, 2928, 2854. 1750, 1707, 1609, 1501, 1436, 1284, 1258, 1153, 1050.

SM (m/e): 342 (M⁺), 310 (M⁺ - CH₃OH).

Masse exacte théorique: 342.1467 (M⁺).

Masse exacte expérimentale: 342.1465 ± 0.0010 (M⁺).

Rayon-X: Voir figure 3.

(±) 3-Méthoxy-14 β hydroxy-17 éthylènedioxy estra-1,3,5,11-tétraène-18-oate de méthyle (60)

À une solution de tétracycle **59** (79.8 mg, 217 μ mol) dans le dichlorométhane (3 mL) ont été ajoutés l'éthylène glycol (3 mL) et le chlorure de triméthylsilane (500 μ L) et la solution a été agitée pendant 36 h. La solution a été ensuite traitée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies, séchées avec du sulfate de magnésium, filtrées et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie-éclair sur gel de silice (acétate d'éthyle-hexanes, 1:1) pour donner le composé titre (4.2 mg, 86%) sous forme de solide blanc.

Formule brute: C₂₂H₂₆O₆.

Point de fusion 149-151°C.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7.24-7.22 (1H, d, 8.5 Hz, Ph), 6.73-6.67 (2H, m, Ph), 6.42-6.38 (1H, dd, 10.0 Hz, 1.5 Hz, PhCHCH), 6.05-6.01 (1H, dd, 13.0 Hz, 2.5 Hz, PhCHCH), 4.56 (2H, s, CH₂OH), 4.07-3.92 (4H, m, OCH₂CH₂O), 3.77 (3H, s, CH₃OPh), 3.68 (3H, s, COOCH₃), 3.21-3.18 (1H, d, 11.0 Hz, PhCH), 2.95-1.44 (9H, m, PhCH₂CH₂CH + CH₂CH₂C(O)).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 173.17, 157.75, 138.21, 130.16, 126.09, 125.08, 117.71, 114.21, 111.36, 81.79, 67.95, 65.29, 65.17, 62.19, 55.21, 43.55, 44.78, 35.85, 29.85, 27.94, 21.82.

IR (solution CHCl₃), ν (cm⁻¹): 3488, 3024, 3009, 2954, 2928, 2899, 1711, 1608, 1501, 1318, 1269, 1256, 1155, 1038.

SM (m/e): 386 (M⁺), 368 (M⁺ - H₂O), 354 (M⁺ - CH₃OH).

Masse exacte théorique: 386.1729 (M⁺).

Masse exacte expérimentale: 386.1737 \pm 0.0011 (M⁺).

(±) Acide 3-méthoxy-14 β hydroxy-17 éthylènedioxy estra-1,3,5,11-tétraène-18-oïque (61)

À une solution de tétracyclique alcool **60** (22.8 mg, 59 μ mol) dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (1:1; 2 mL) a été ajouté l'hydroxyde de barium octahydraté (186 mg, 590 μ mol). La solution a été portée à reflux pendant 12h et

le milieu réactionnel a été refroidi à 25 °C. Le mélange a été ensuite traité avec une solution d'acide chlorhydrique (1M) et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle; puis la phase organique a été lavée deux fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée avec du sulfate de magnésium, filtrée et le solvant a été retiré par évaporation. Le produit brut a été purifié par chromatographie préparative (acétate d'éthyle-hexanes, 7:3) pour donner le composé titre sous forme de solide blanc.

Formule brute: $C_{21}H_{24}O_6$.

Point de fusion 182-184°C.

RMN 1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7.24-7.21 (1H, m, Ph), 6.73-6.68 (2H, m, Ph), 6.46-6.43 (1H, d, 10.5 Hz, PhCHCH), 6.14-6.10 (1H, dd, 13.0 Hz, 2.5 Hz, PhCHCH), 4.16 (7H, m, CH₂OH, m, OCH₂CH₂O), 3.77 (3H, s, CH₃OPh), 3.25-3.21 (1H, d, 11.0 Hz, PhCH), 2.95-1.47 (9H, m, PhCH₂CH₂CH + CH₂CH₂C(O)).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$), δ (ppm): 173.20, 137.75, 130.25, 129.79, 126.10, 125.07, 117.56, 114.21, 111.35, 82.30, 65.61, 65.16, 55.20, 42.51, 40.51, 33.78, 29.68, 29.38, 28.67, 21.48.

IR (solution $CHCl_3$), ν (cm^{-1}): 3456, 3244, 3056, 1711, 1638, 1499, 1428, 1255, 1144, 1022.

SM (m/e): 372 (M^+), 354 ($M^+ - H_2O$), 340 ($M^+ - CH_3OH$).

Masse exacte théorique: 372.1573 (M^+).

Masse exacte expérimentale: 372.1566 ± 0.0011 (M^+).

Diéthyl (N-méthoxy-N-méthylcarbamoylméthyle) phosphonate (62)

À du triéthyle phosphite (90 mL, 0.52 mol)) a été additionné le 2-chloro-N-méthoxy-N-méthyle éthanolamide (71.5 g, 0.52 mol) et la solution a été portée à reflux pendant 18 h. Le produit brut a été ensuite purifié par distillation sous pression réduite (112°C à 0.3 mmHg) pour donner le composé titre (66 g, 53%) sous forme d'une huile incolore.

Formule brute: $C_8H_{18}O_3NP$.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4.15-4.07 (4H, quint, 8.2 Hz, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2$), 3.75 (3H, s, CH_3O), 3.19 (3H, s, CH_3N), 3.11 (2H, s, CH_2P), 1.35-1.30 (6H, t, 7.6 Hz, $(\text{CH}_3\text{-CH}_2)_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 165.77, 62.18, 61.14, 32.05, 31.83, 30.25, 15.97.

IR (film), ν (cm^{-1}): 2927, 2879, 2822, 1607, 1570, 1499, 1464, 1305, 1278, 1252, 1151, 1124, 1039.

SM (m/e): 240 (MH^+)

Masse exacte théorique: 240.1001

Masse exacte expérimentale: 240.0999 \pm 0.0007 (MH^+)

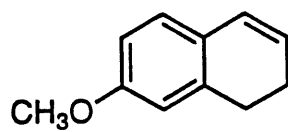
ANNEXES

SPECTRES

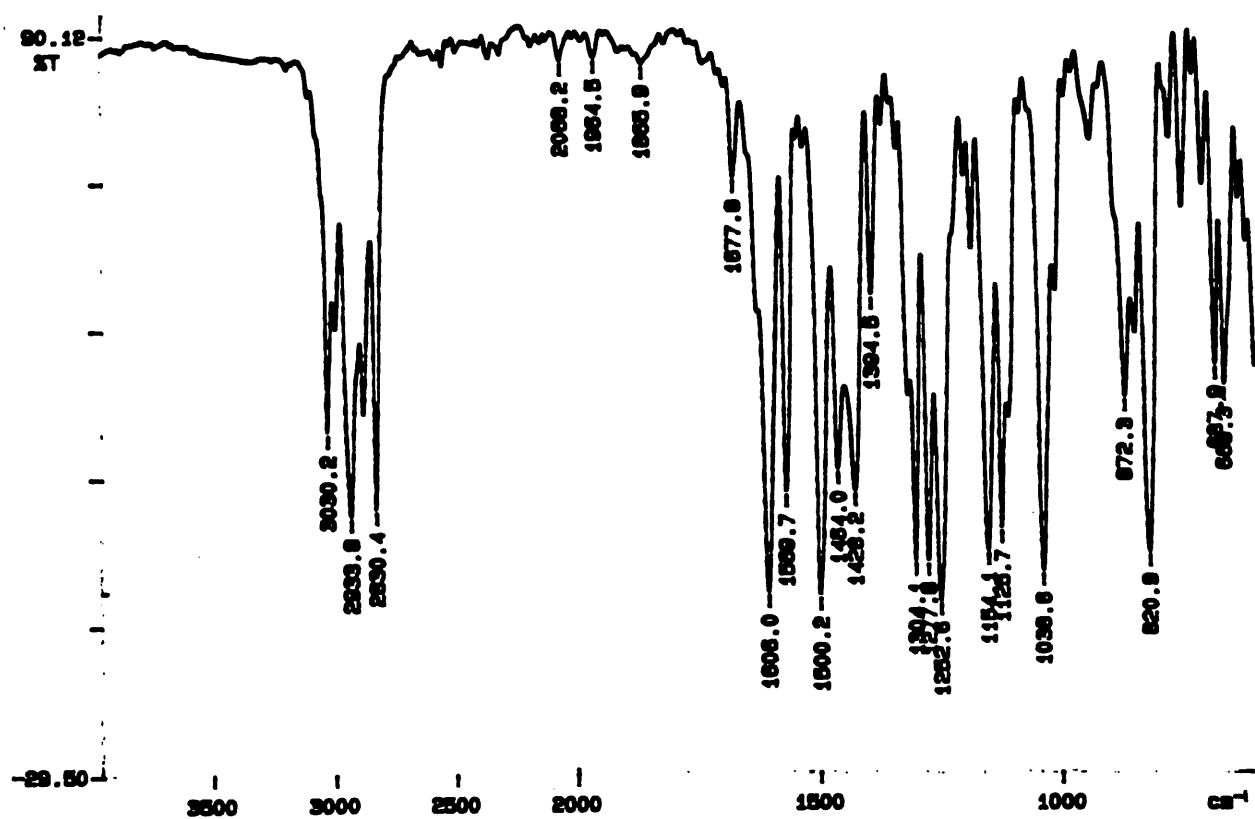
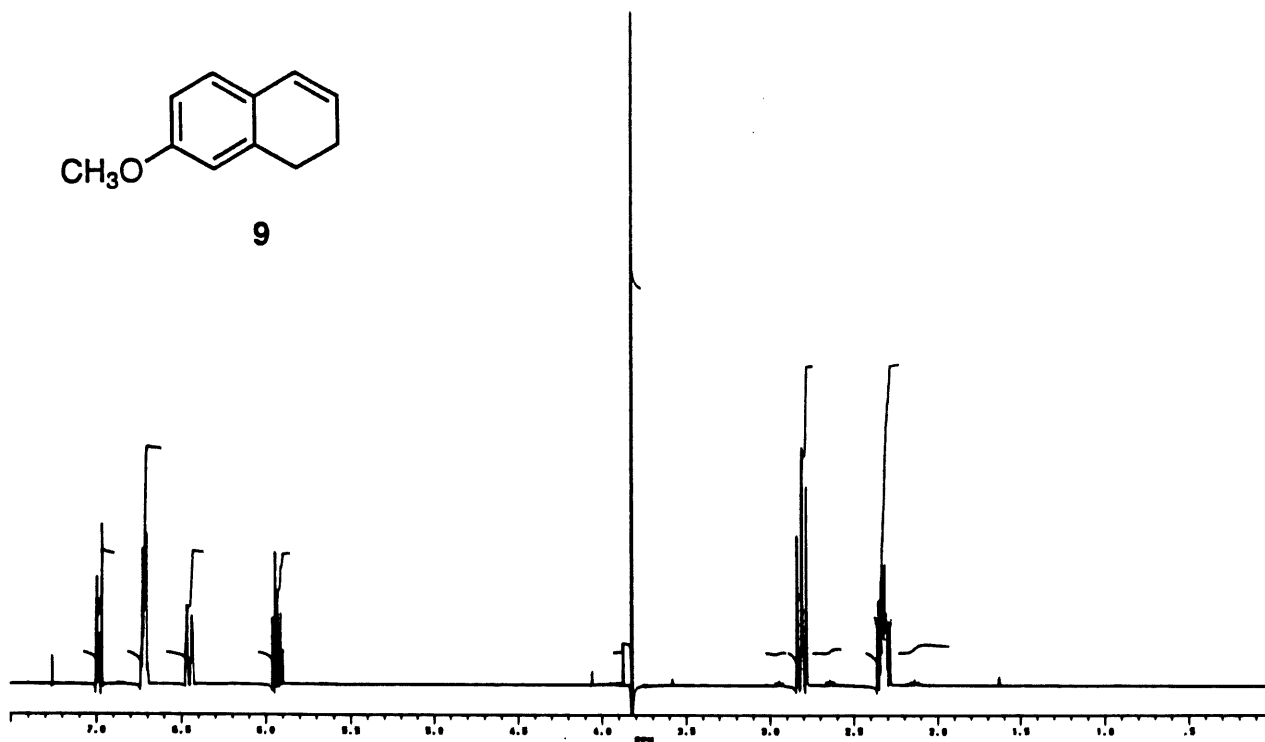
INFRAROUGES

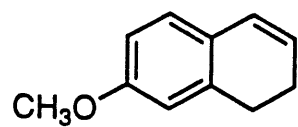
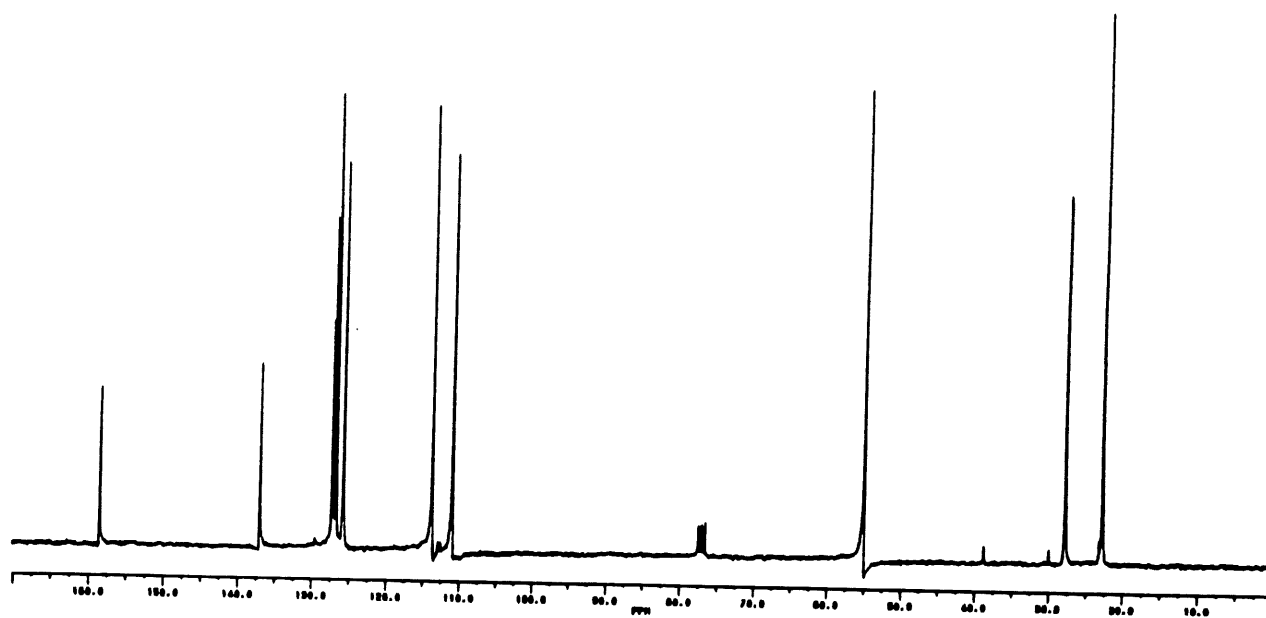
ET DE

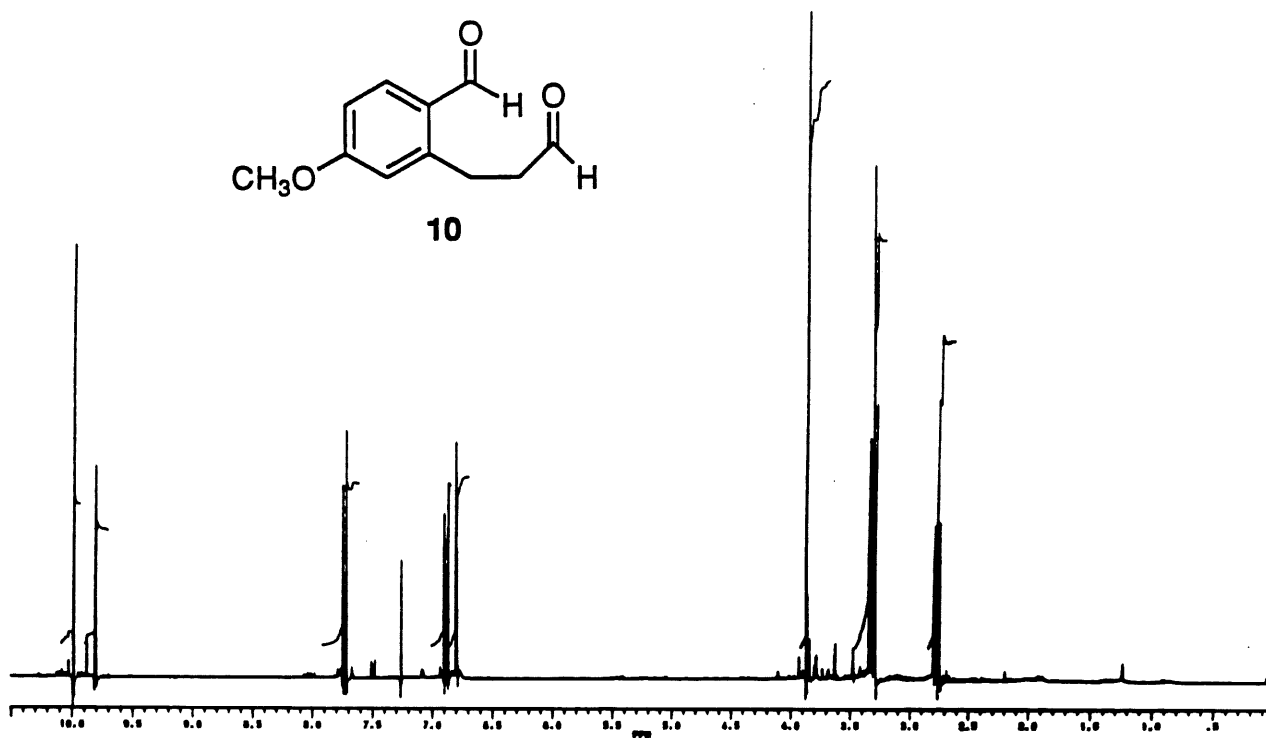
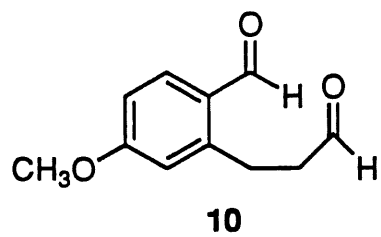
RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE

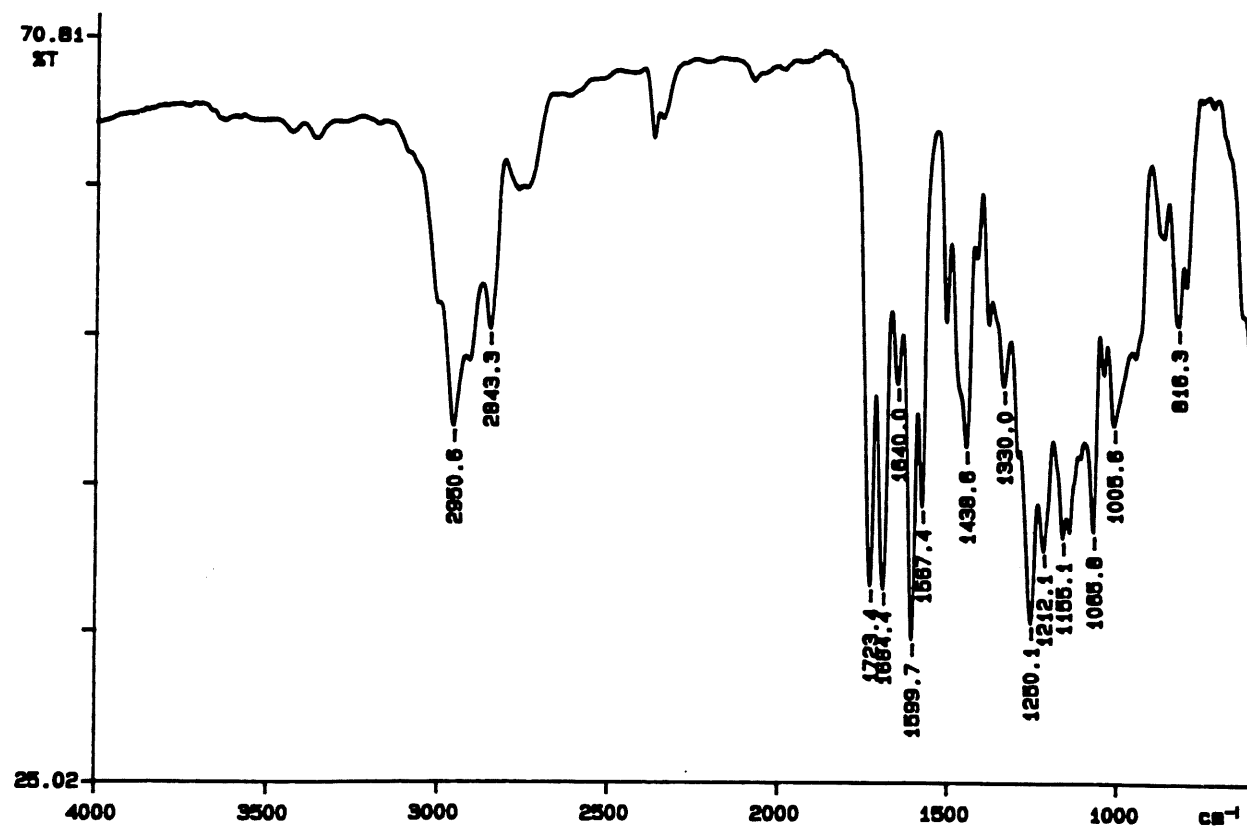
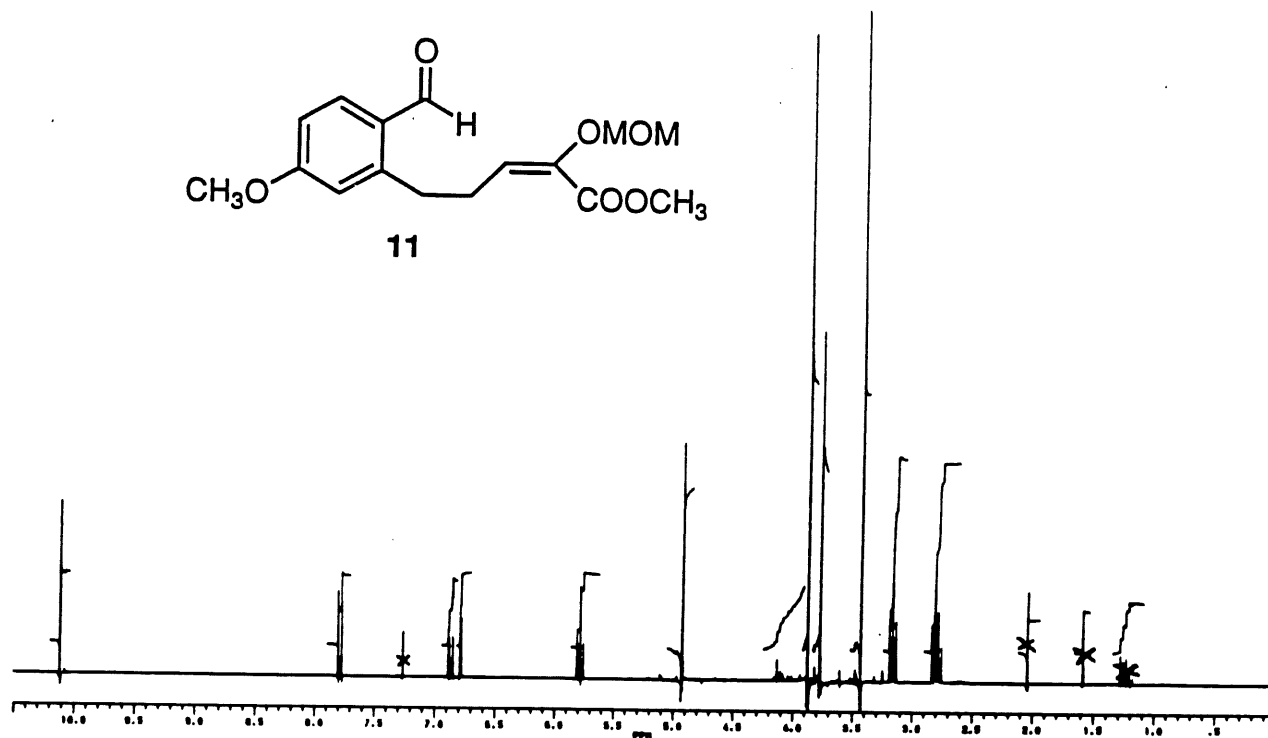
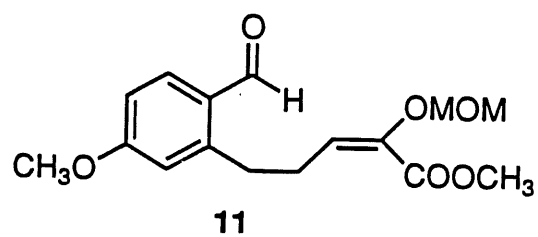


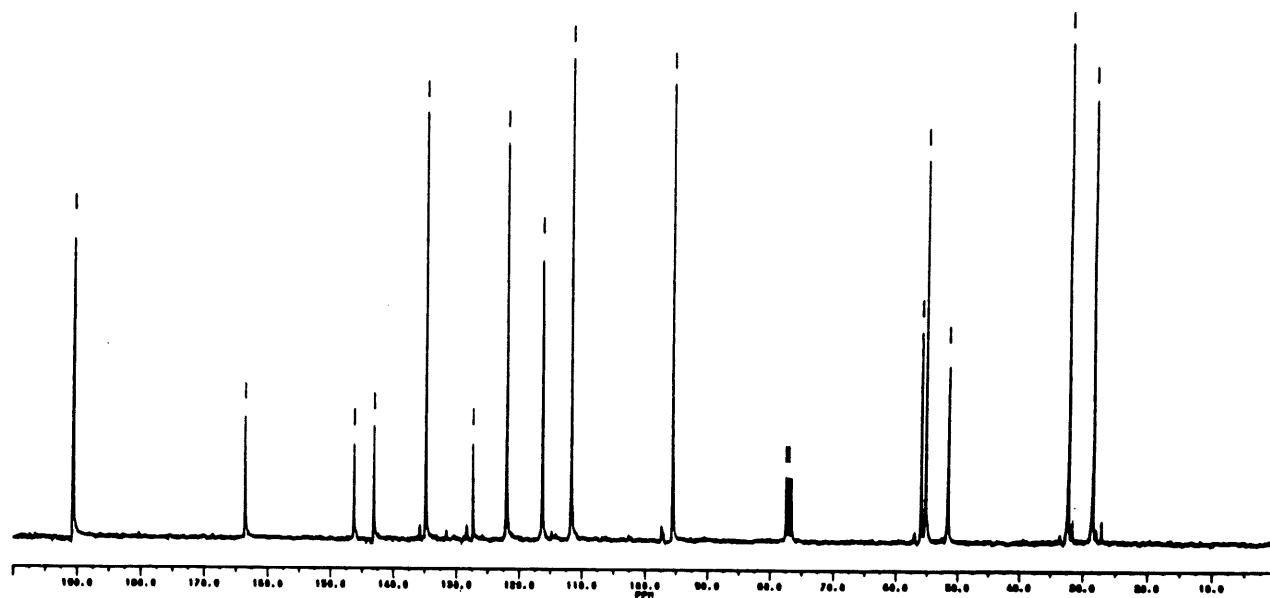
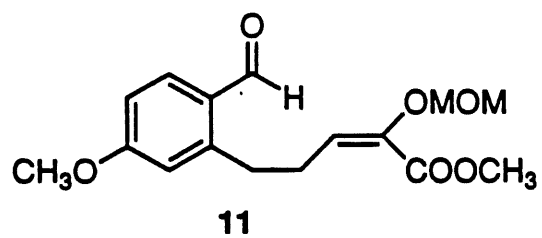
9

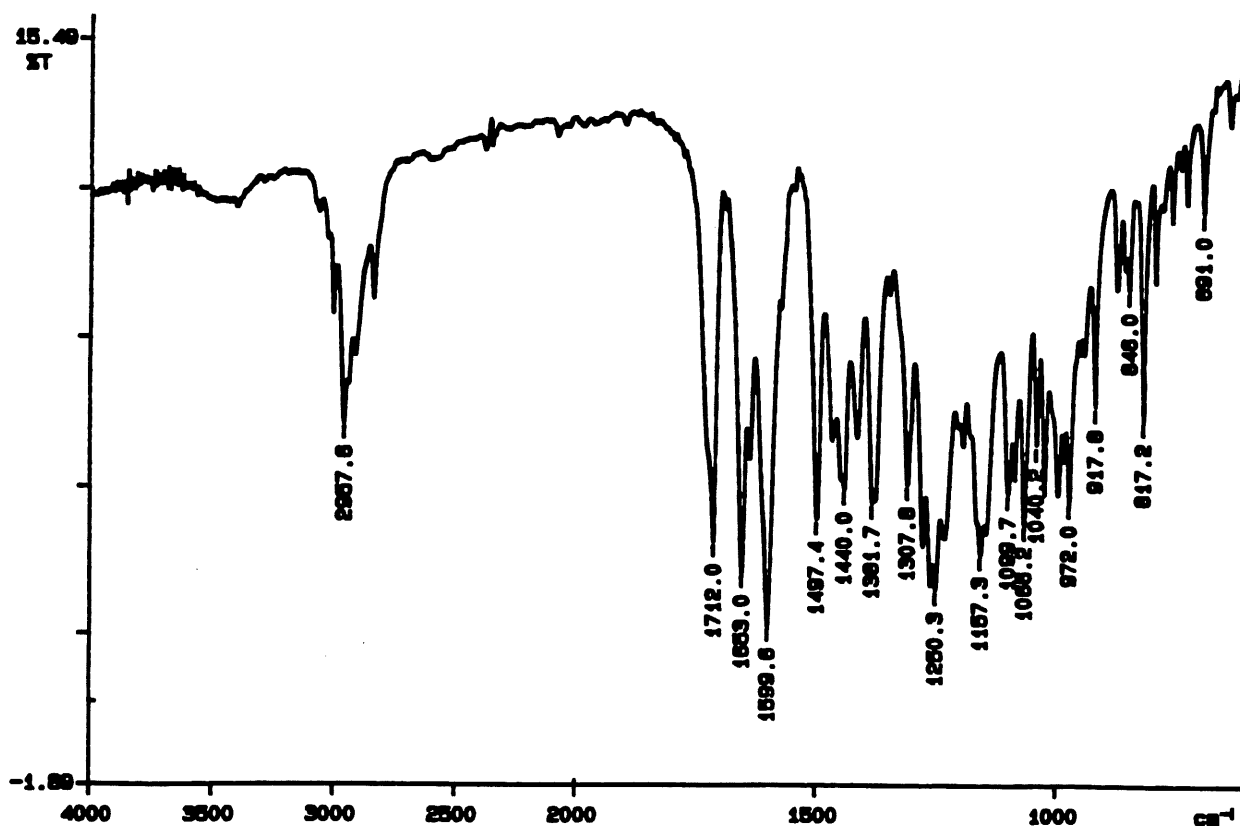
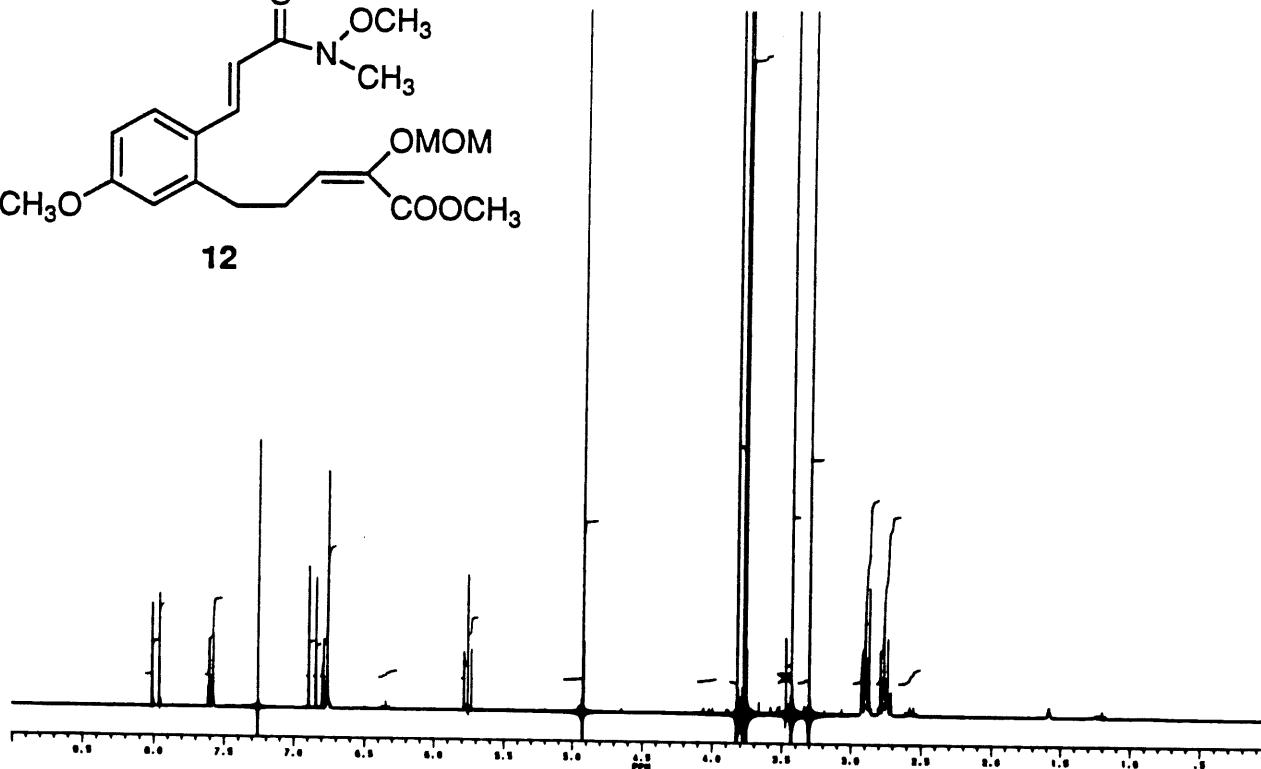
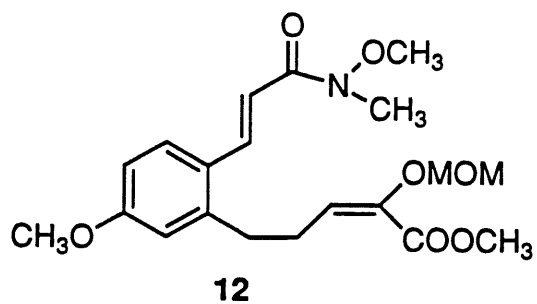


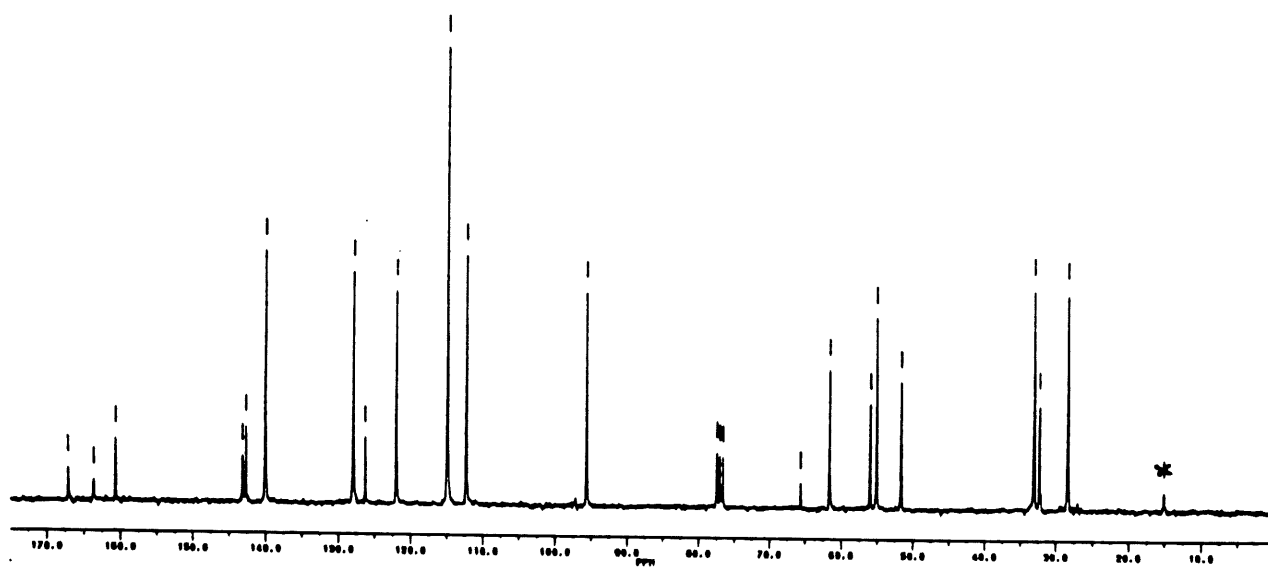
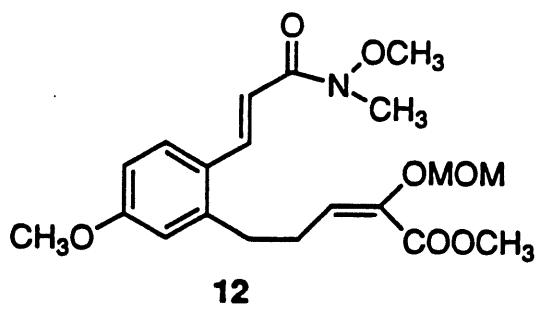
**9**

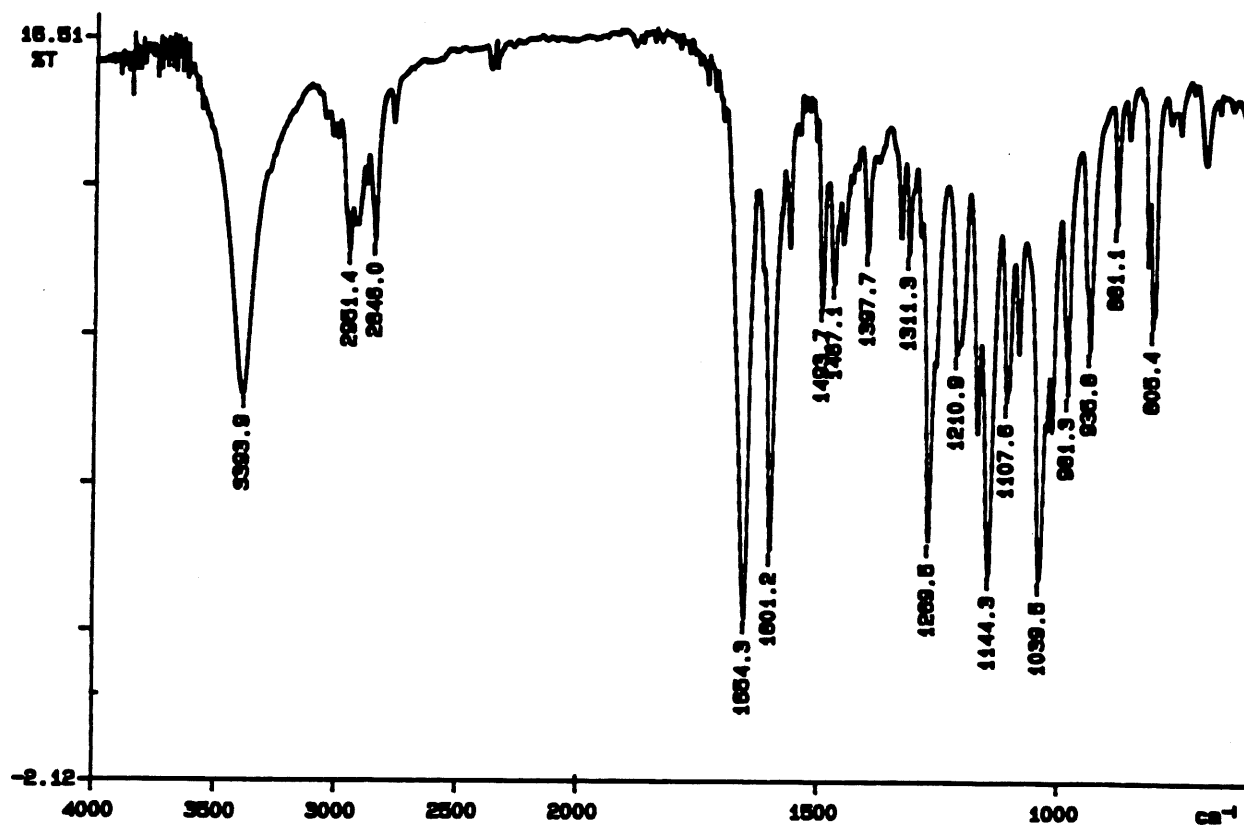
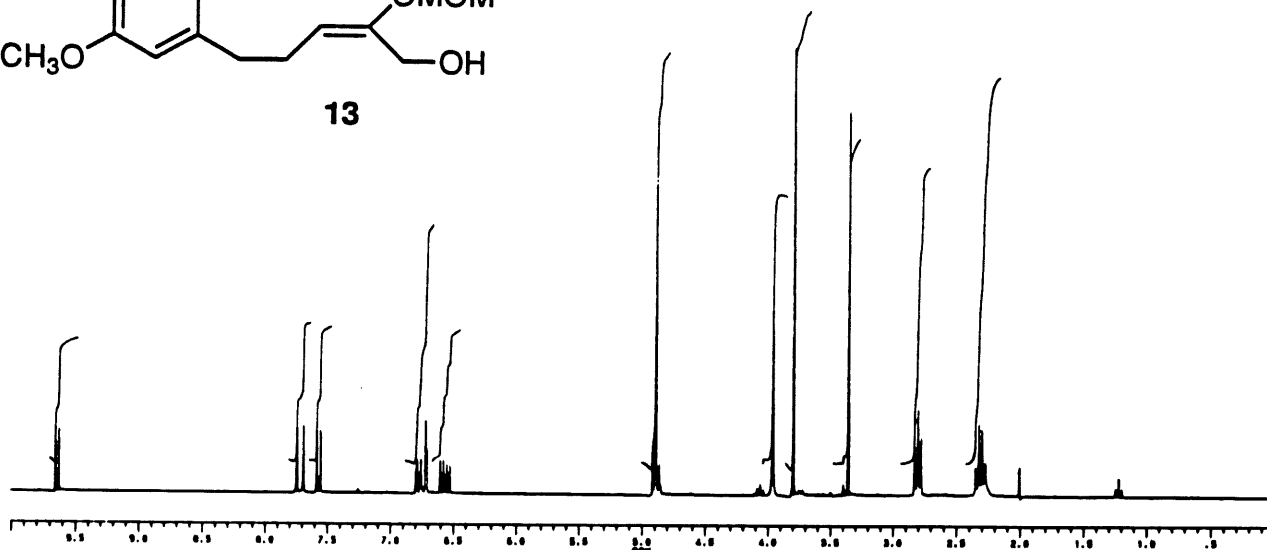
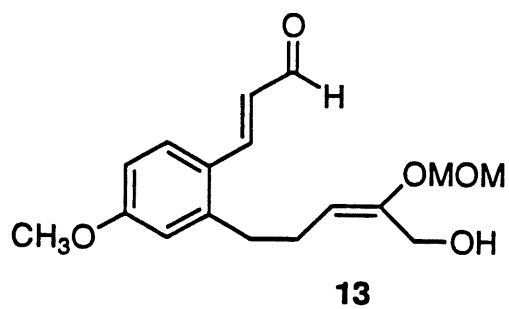


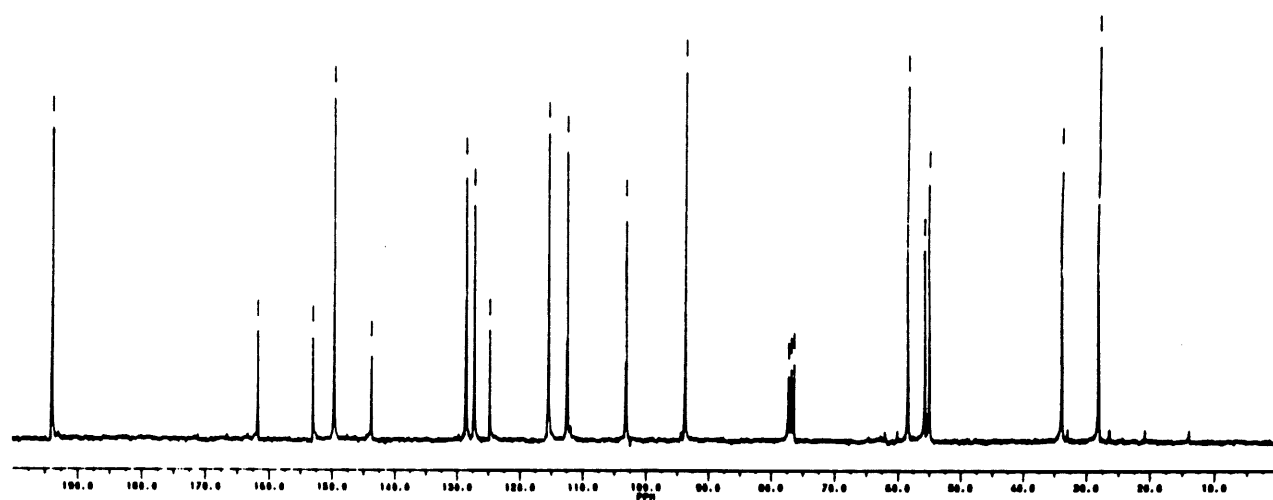
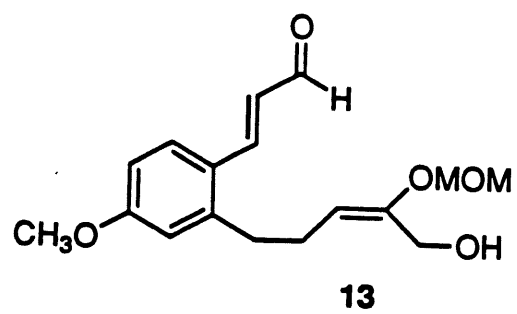


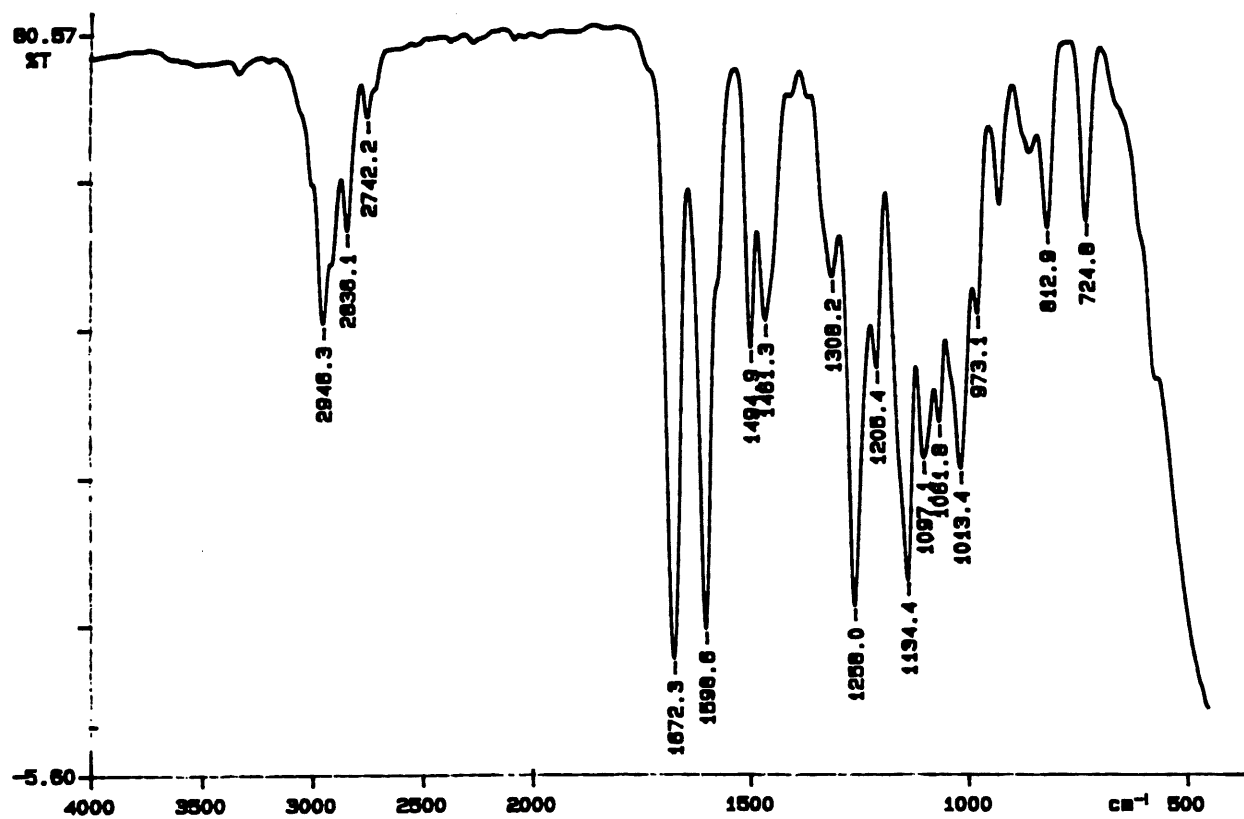
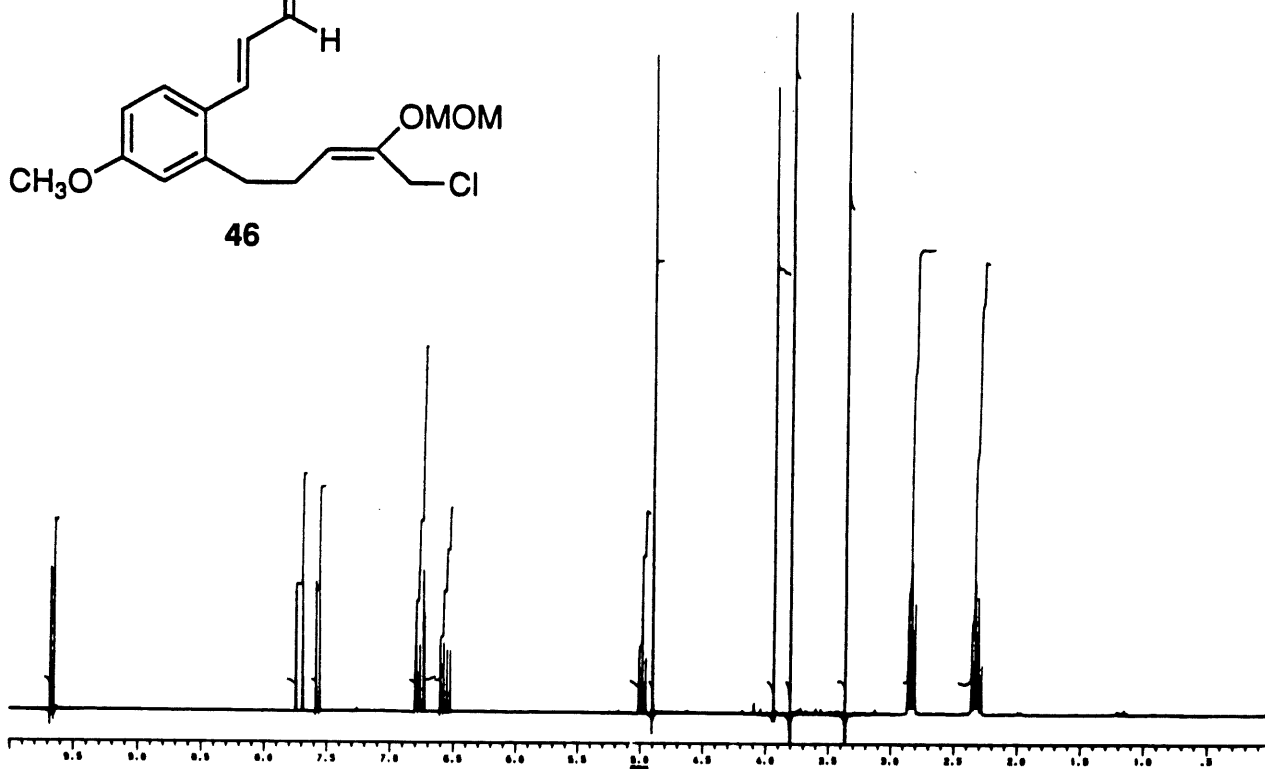
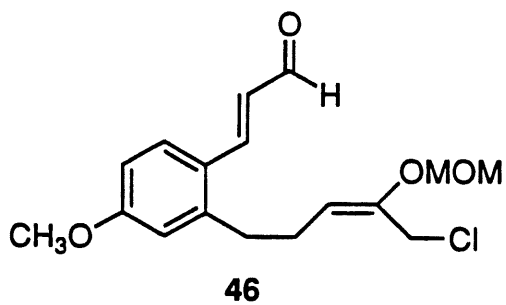


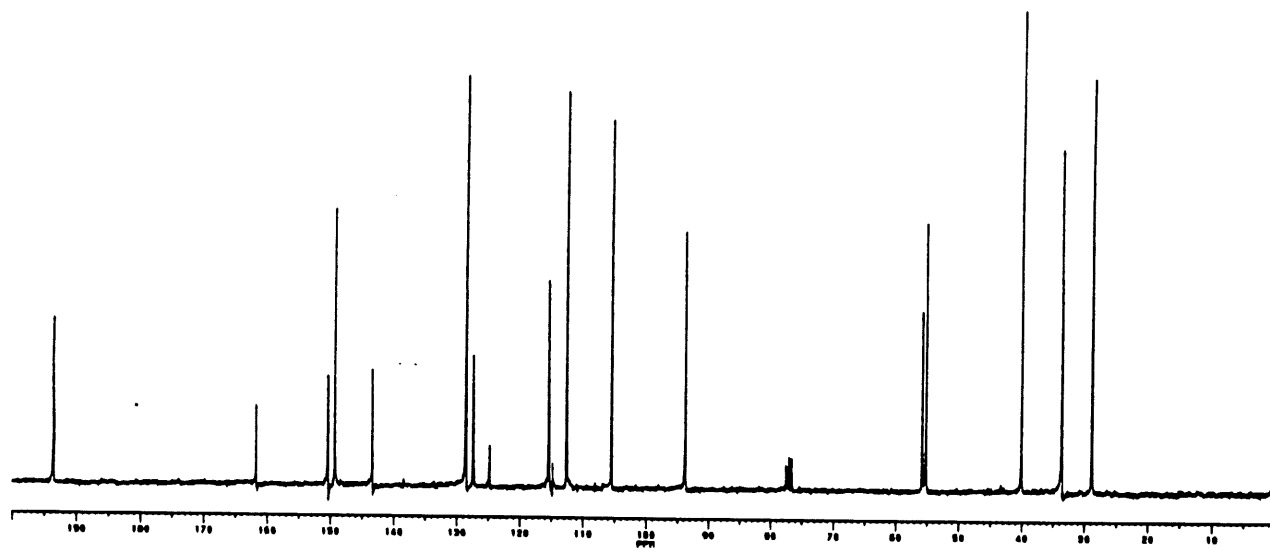
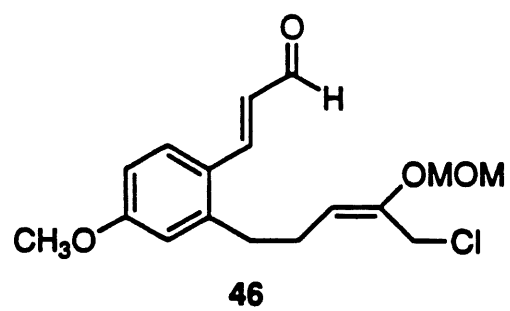


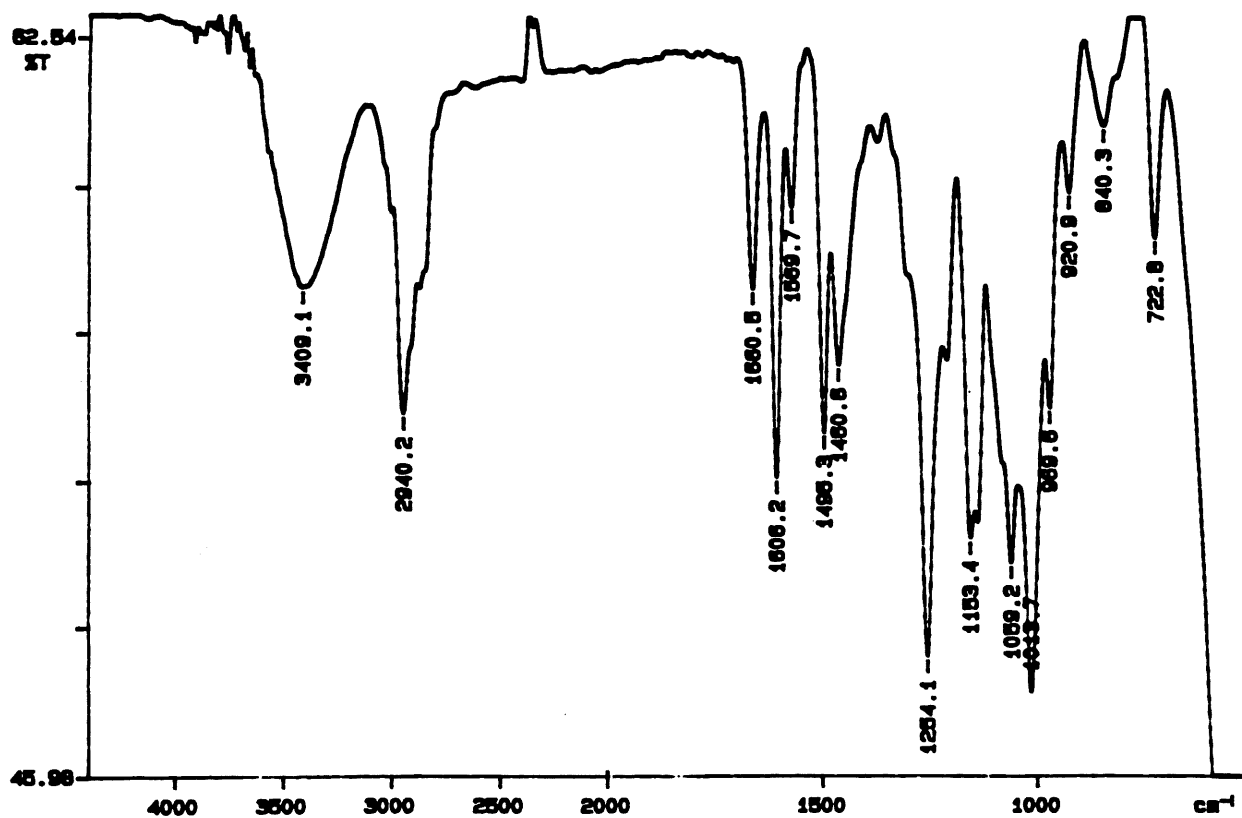
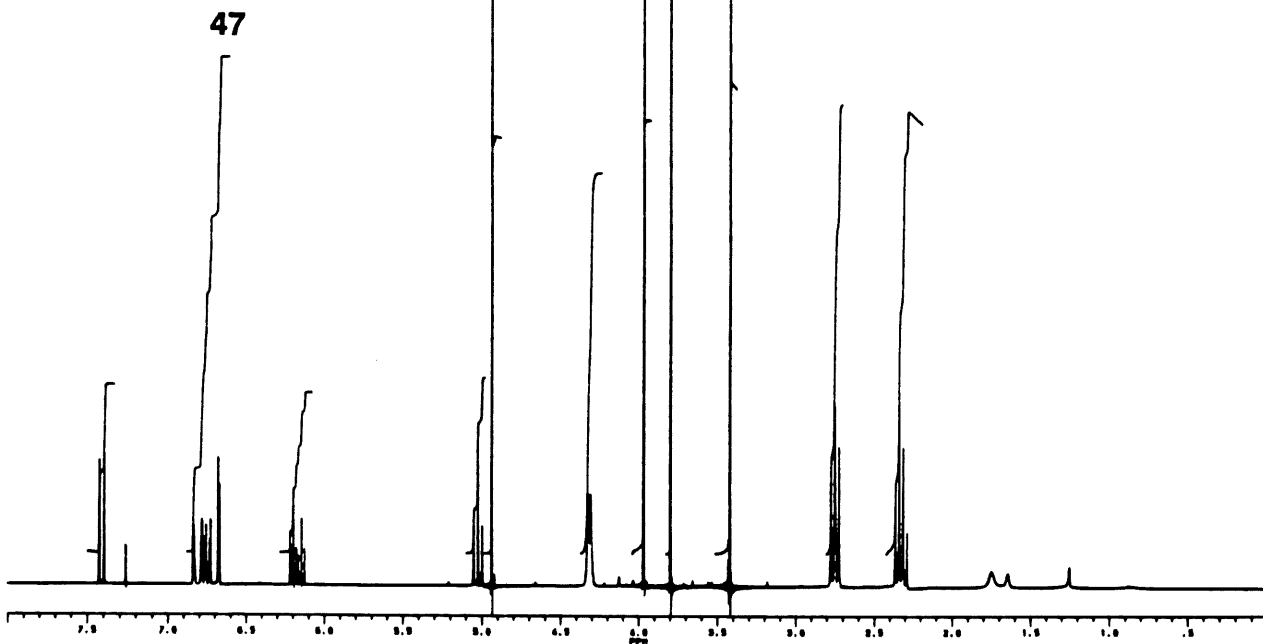
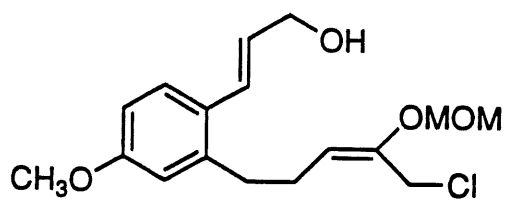


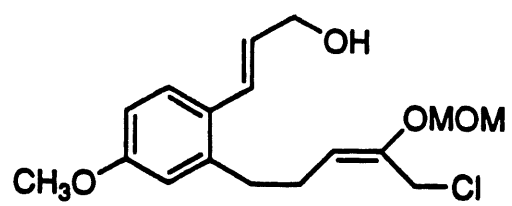




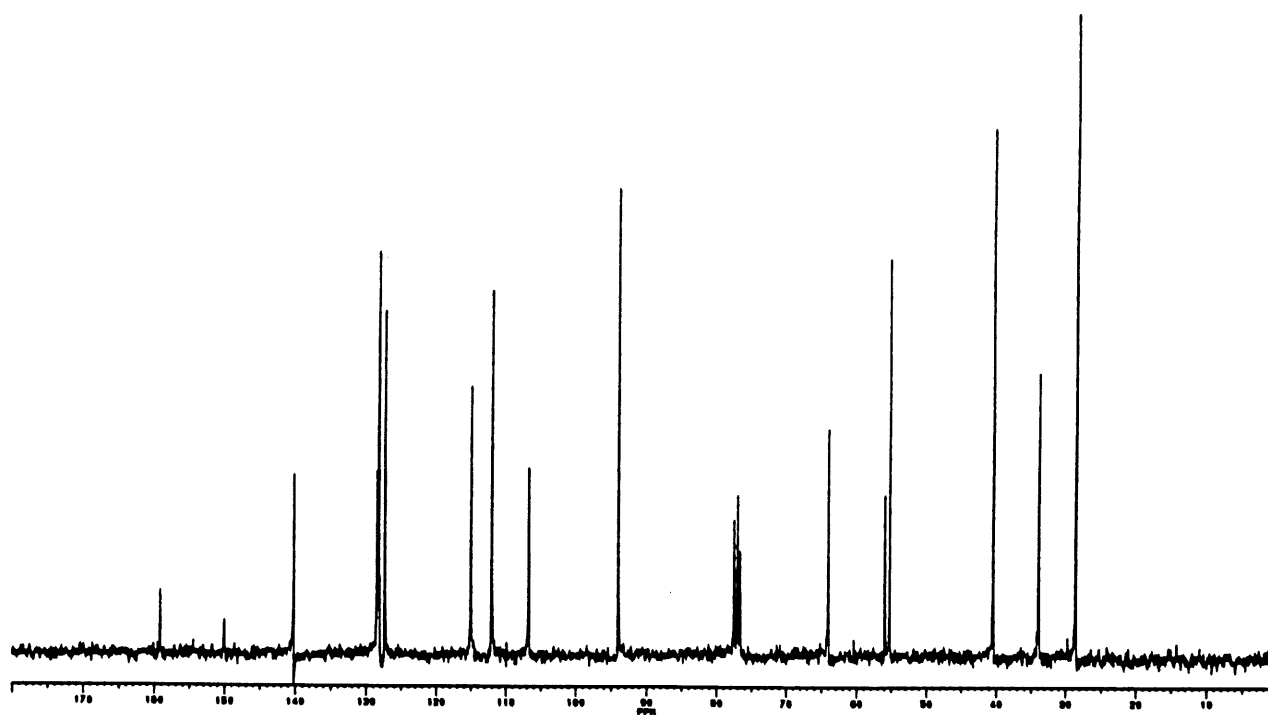


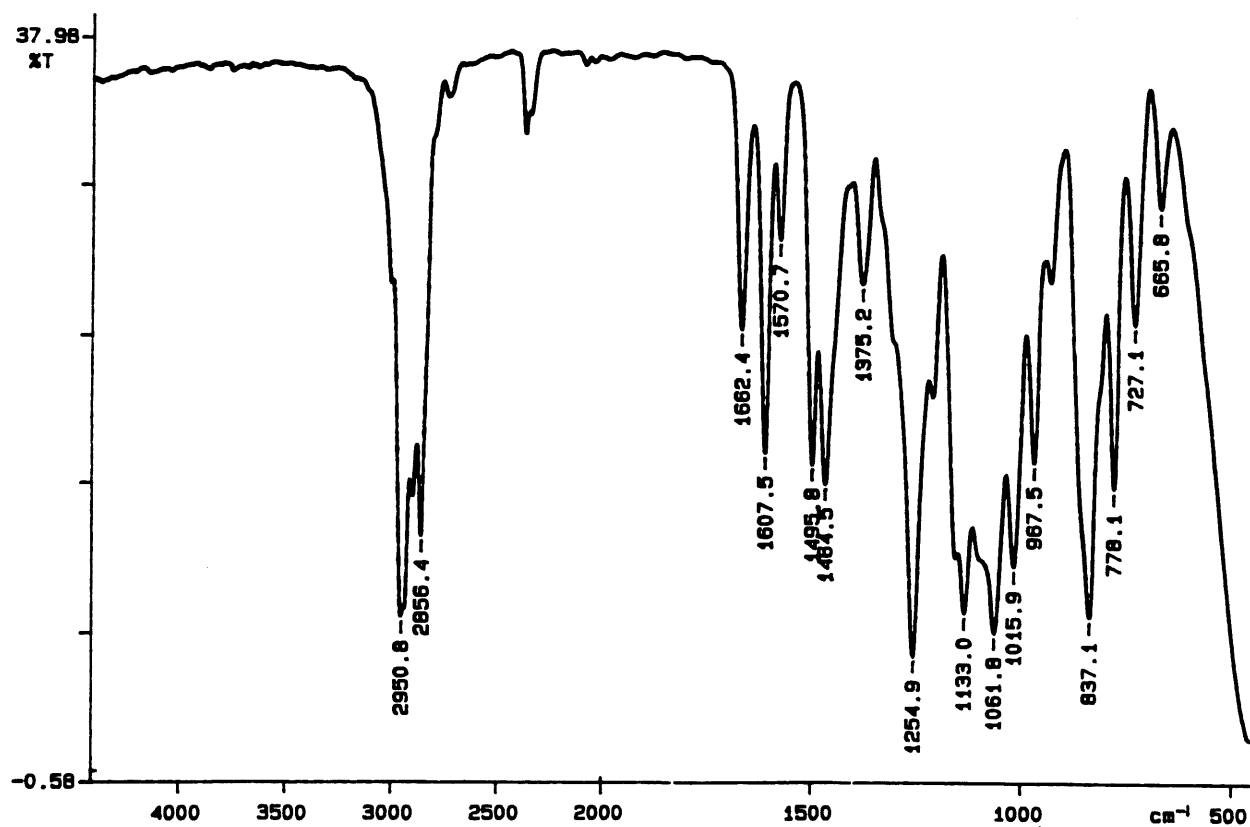
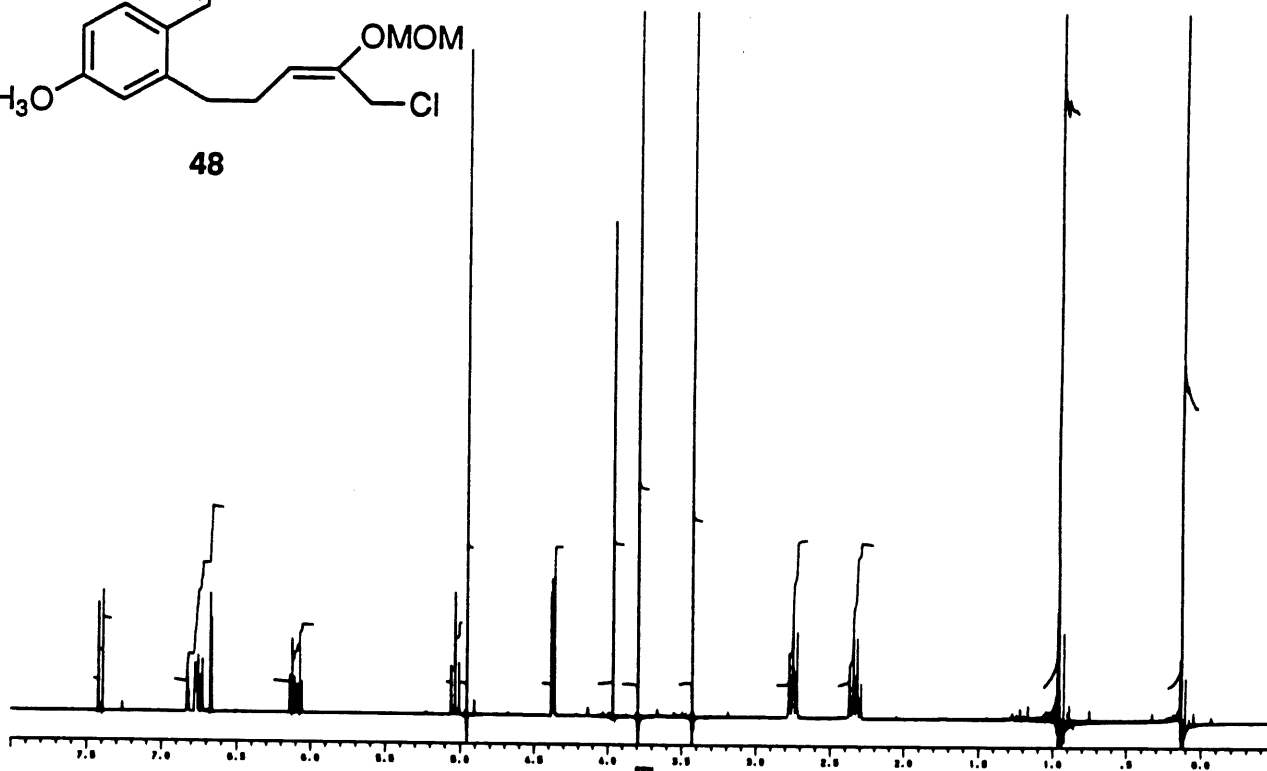
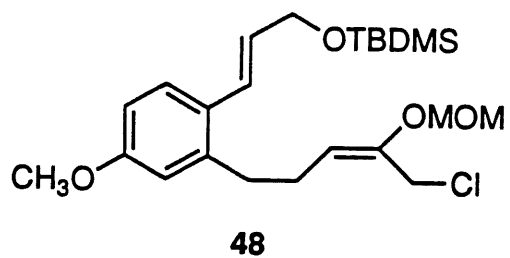


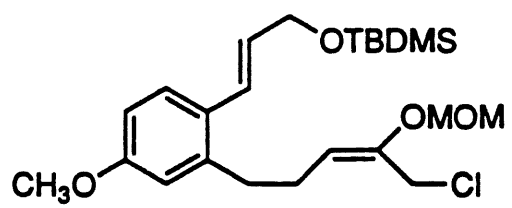




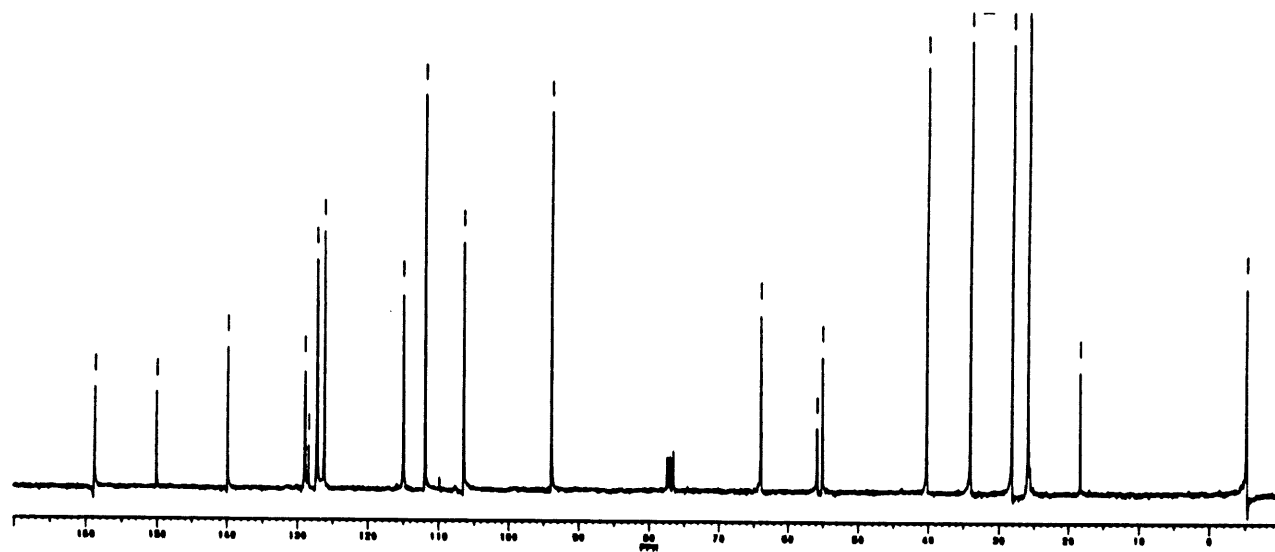
47

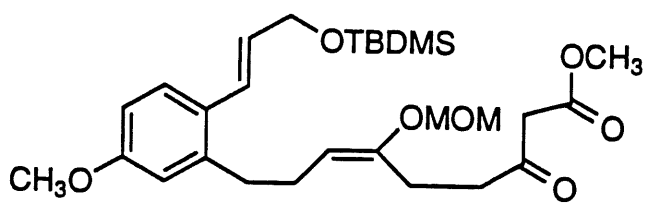




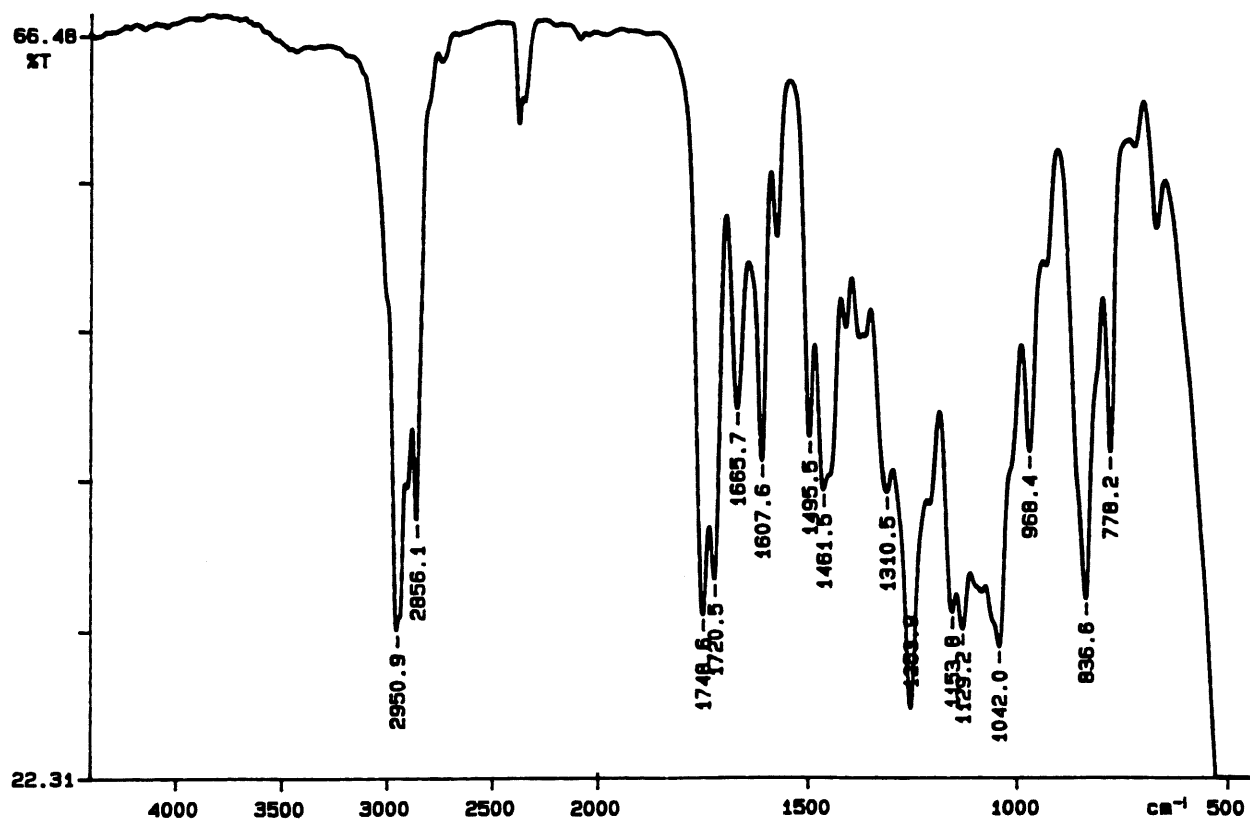
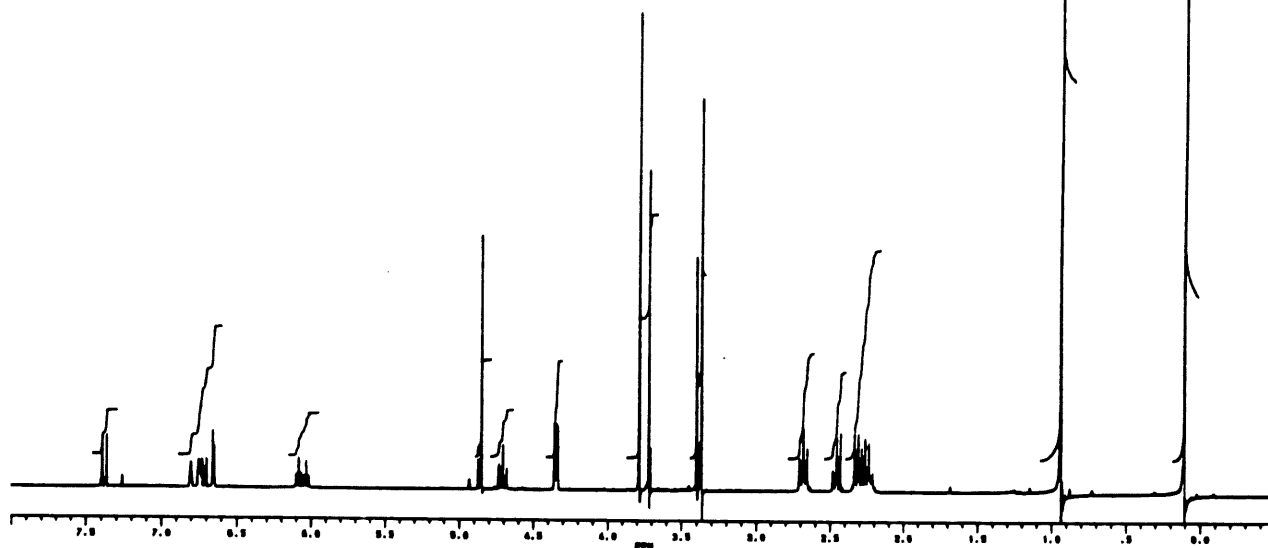


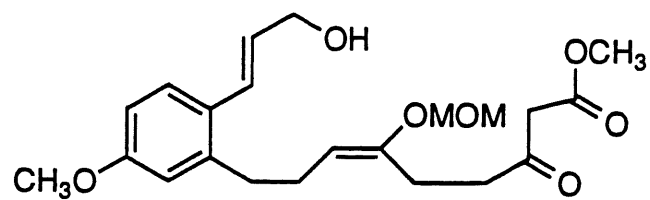
48



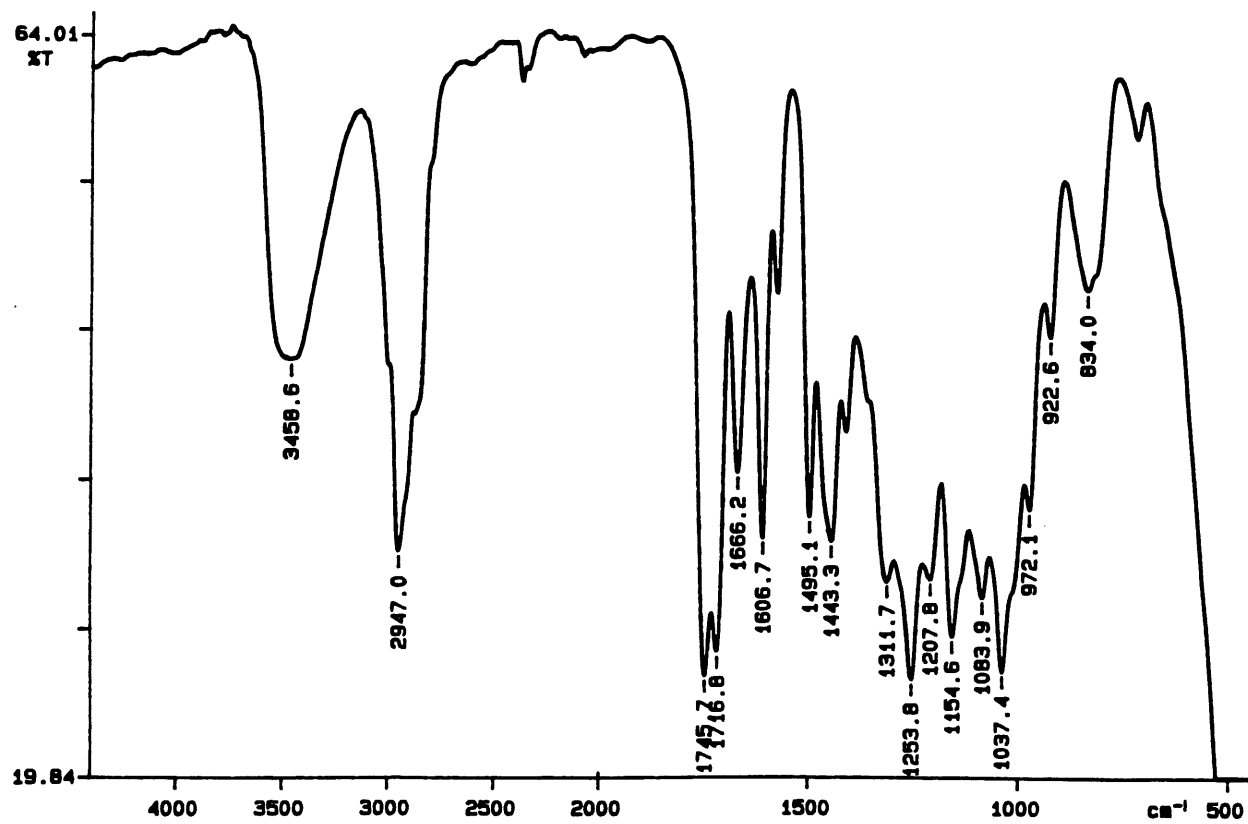
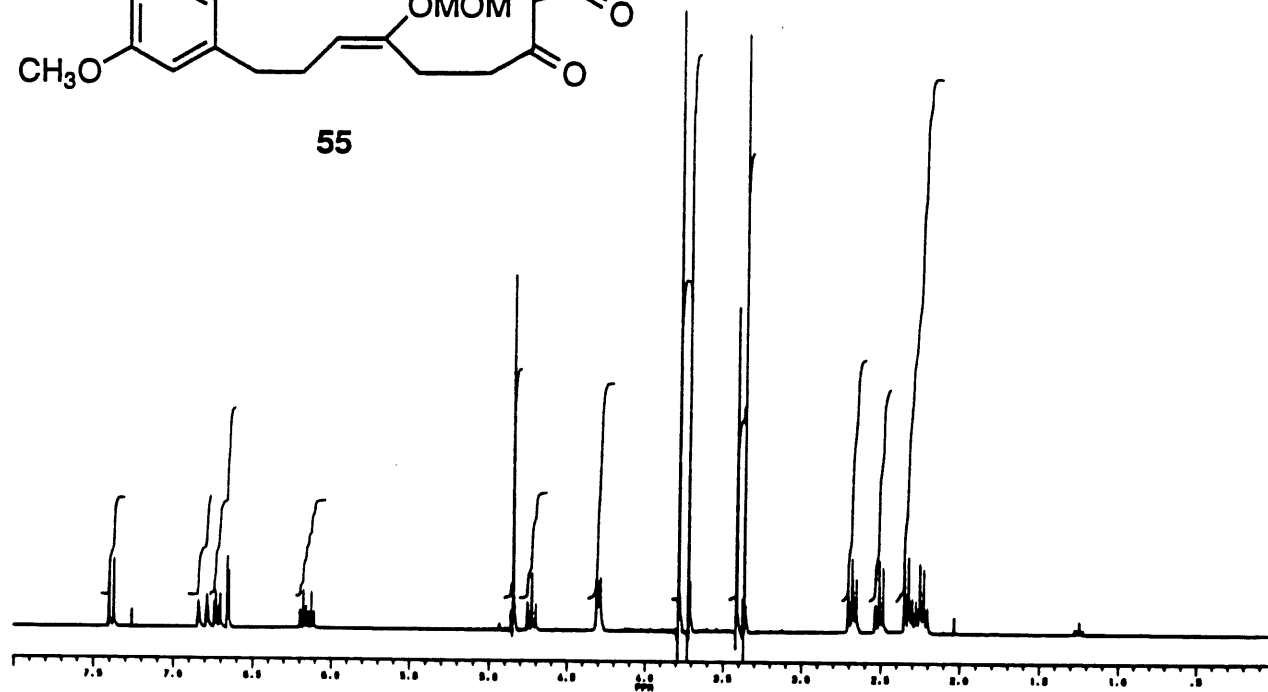


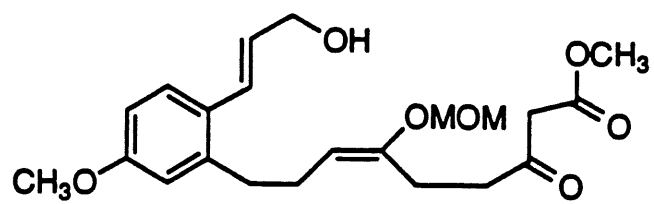
54



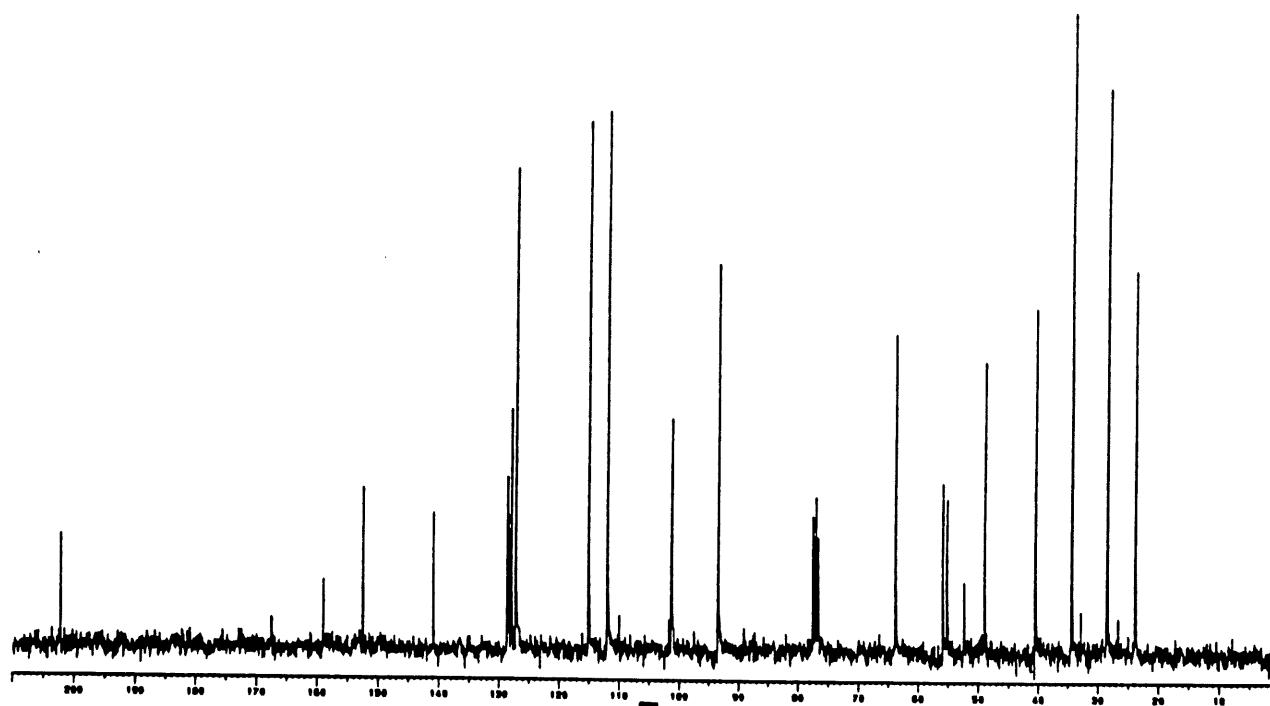


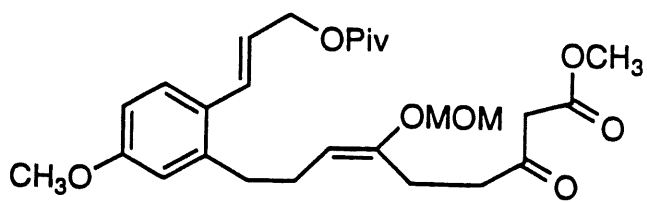
55



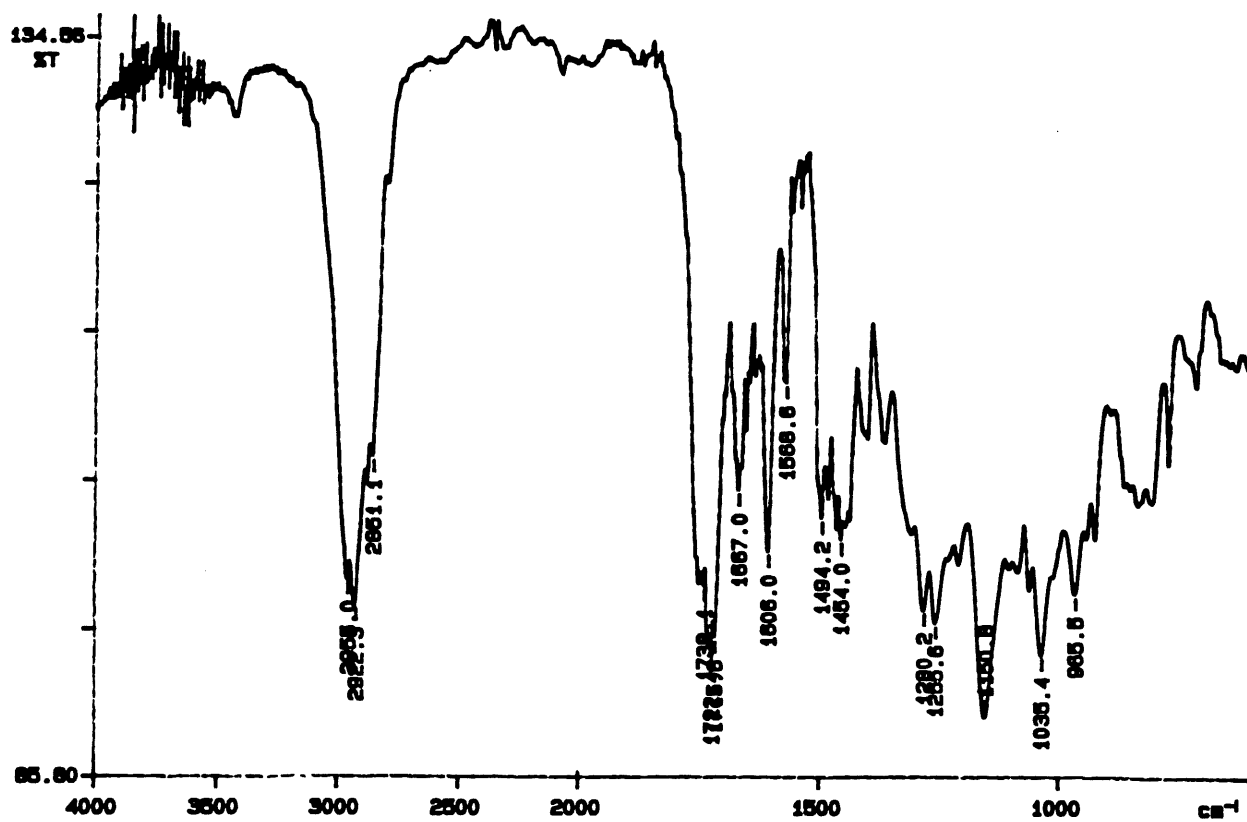
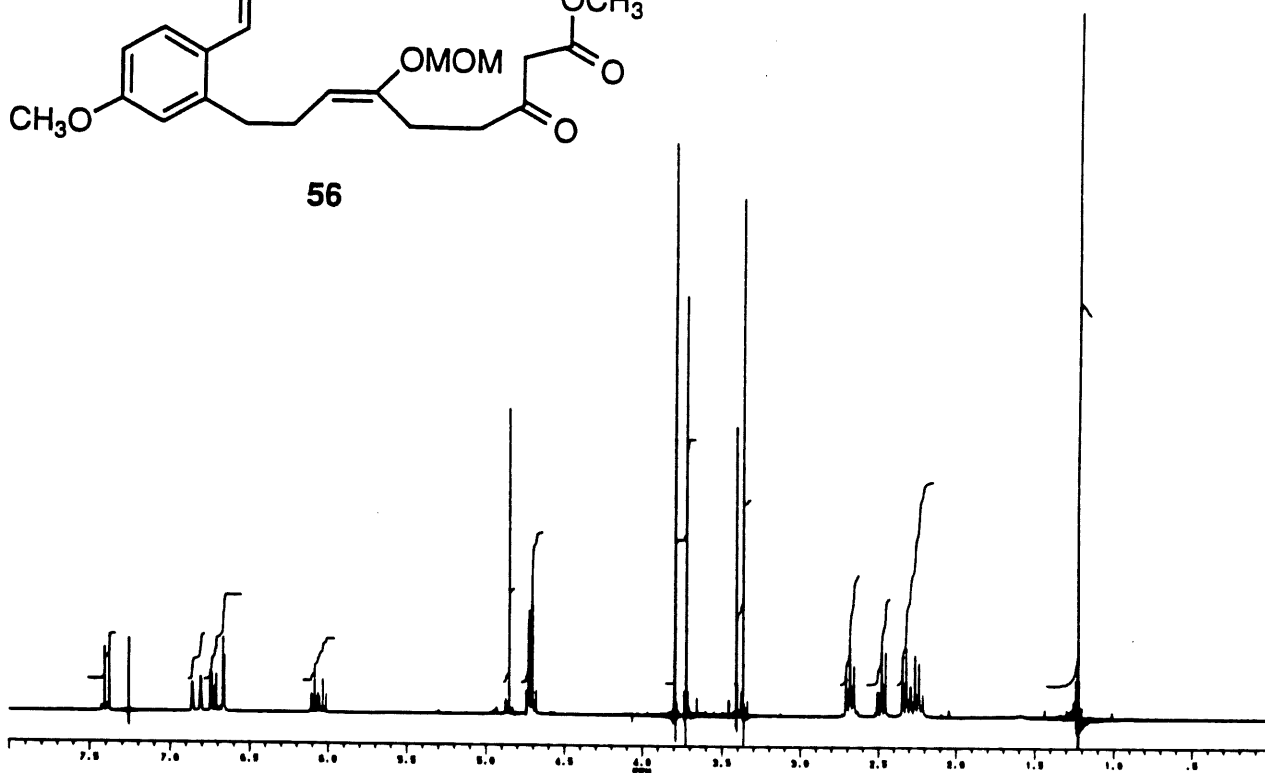


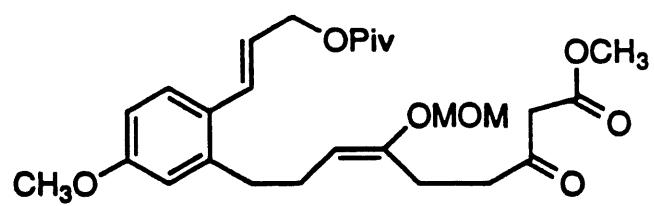
55



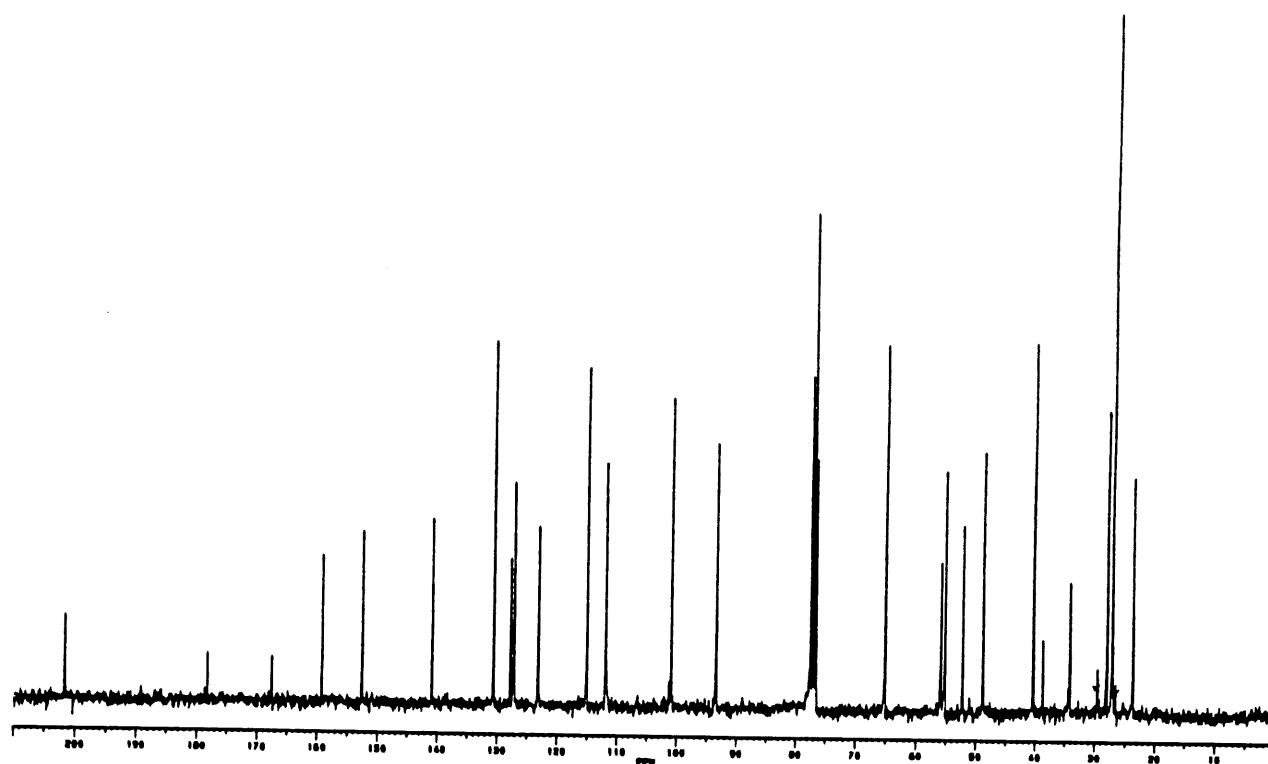


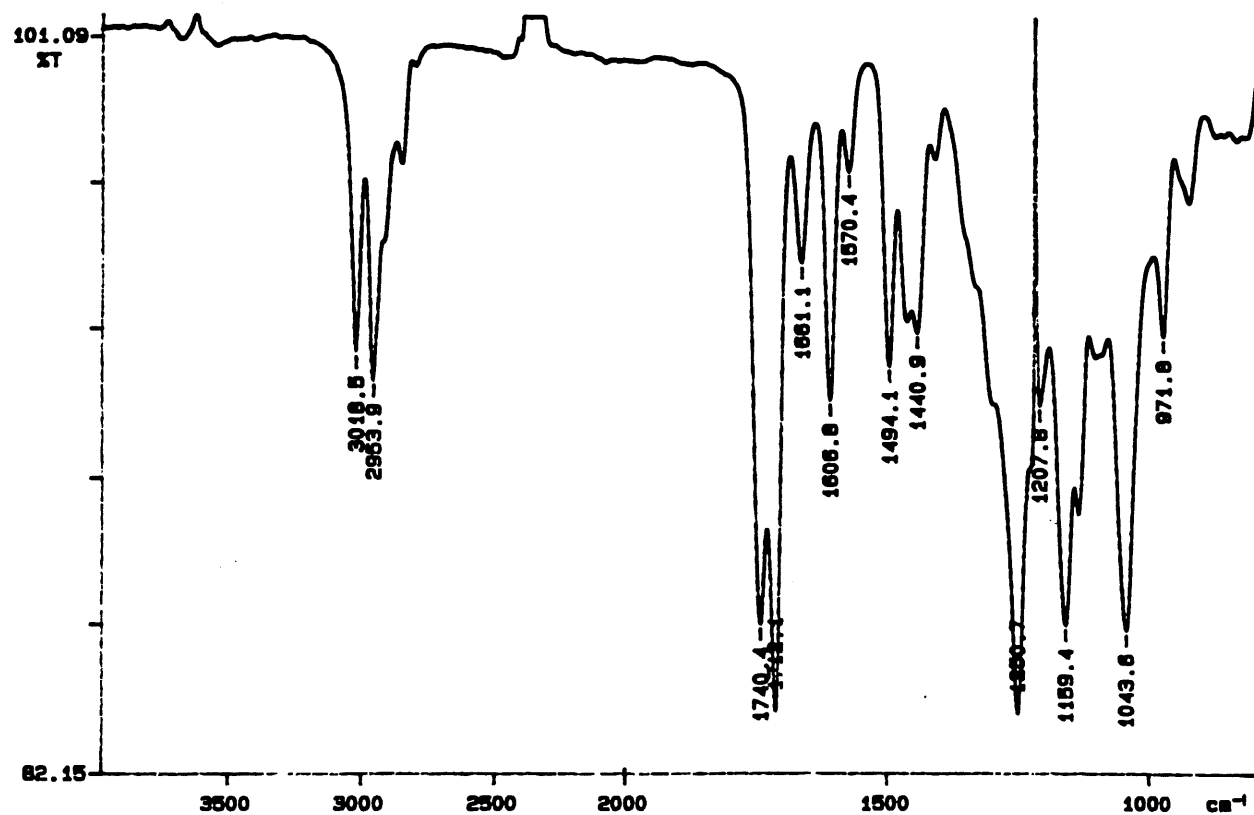
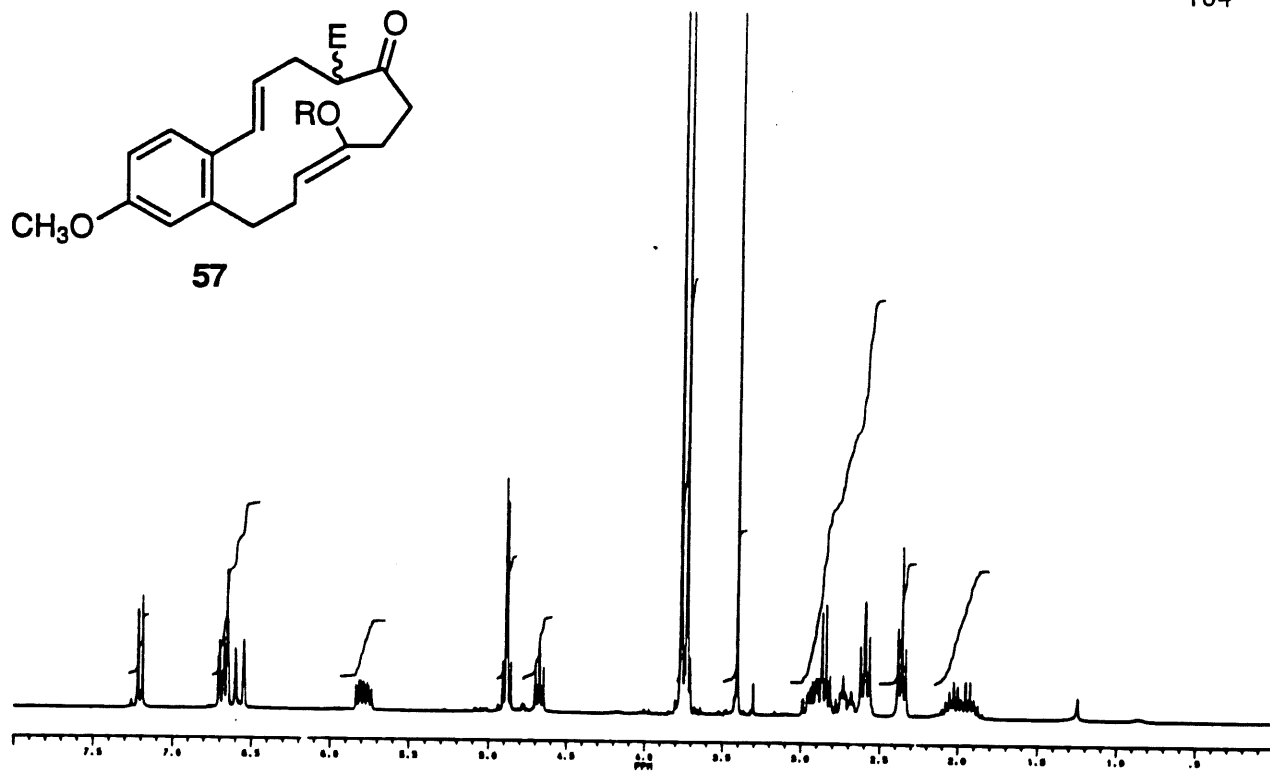
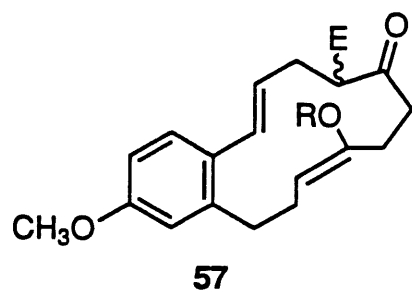
56

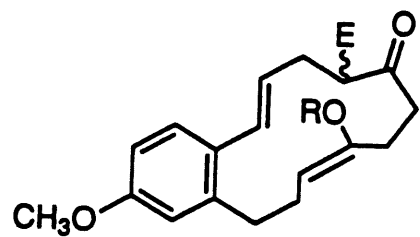
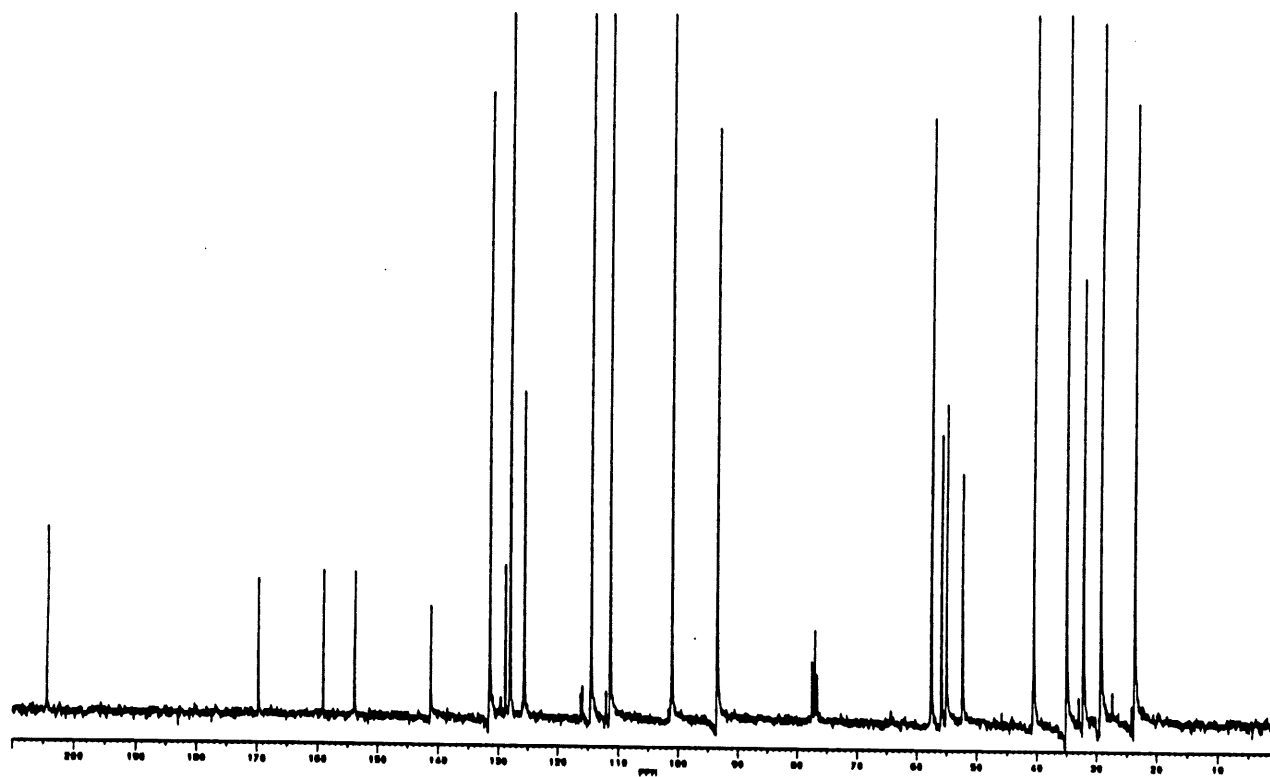


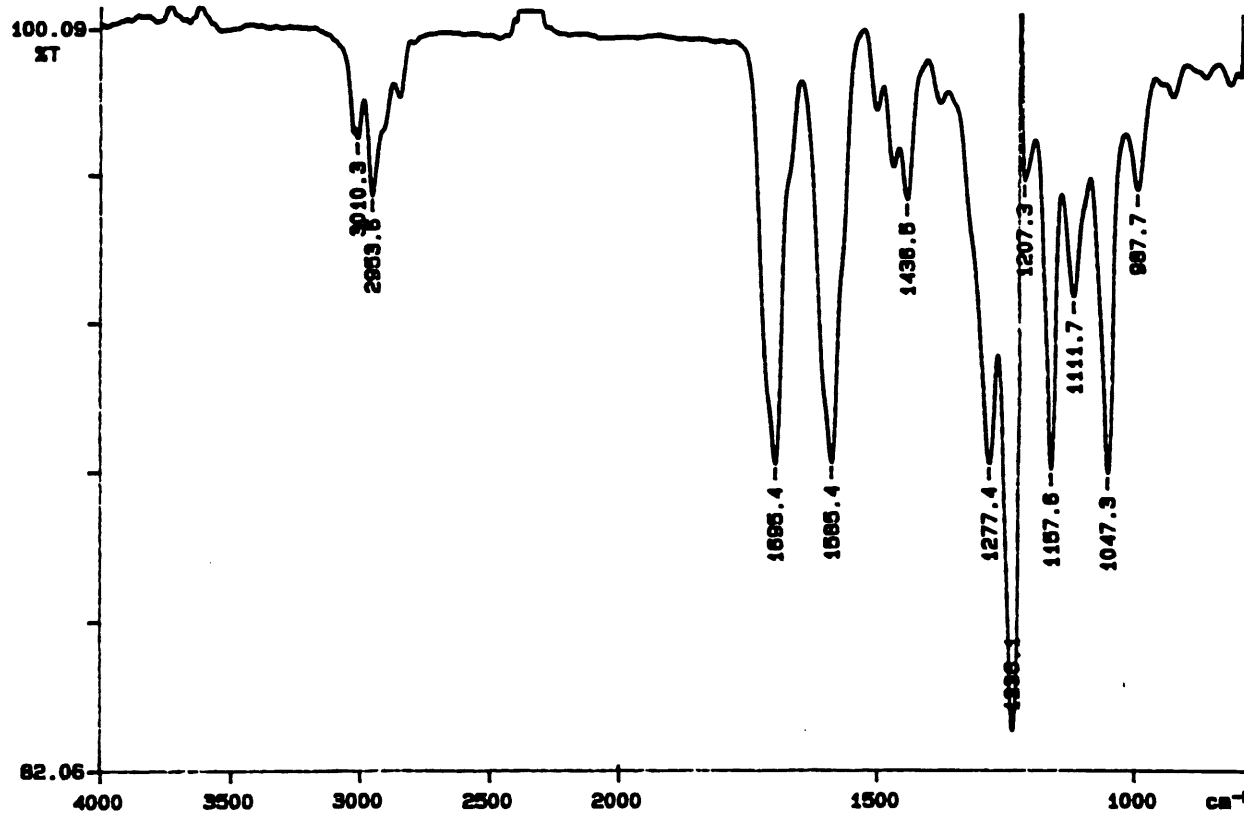
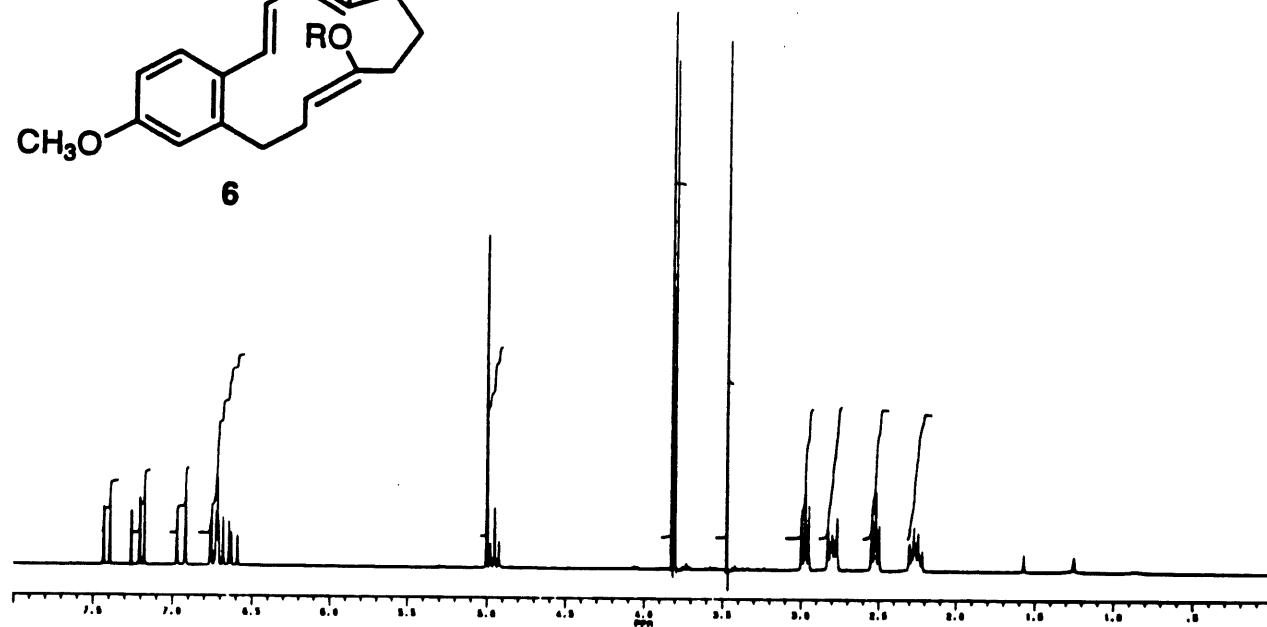
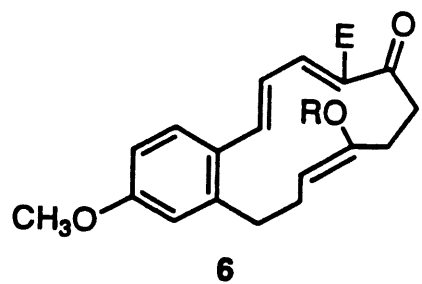


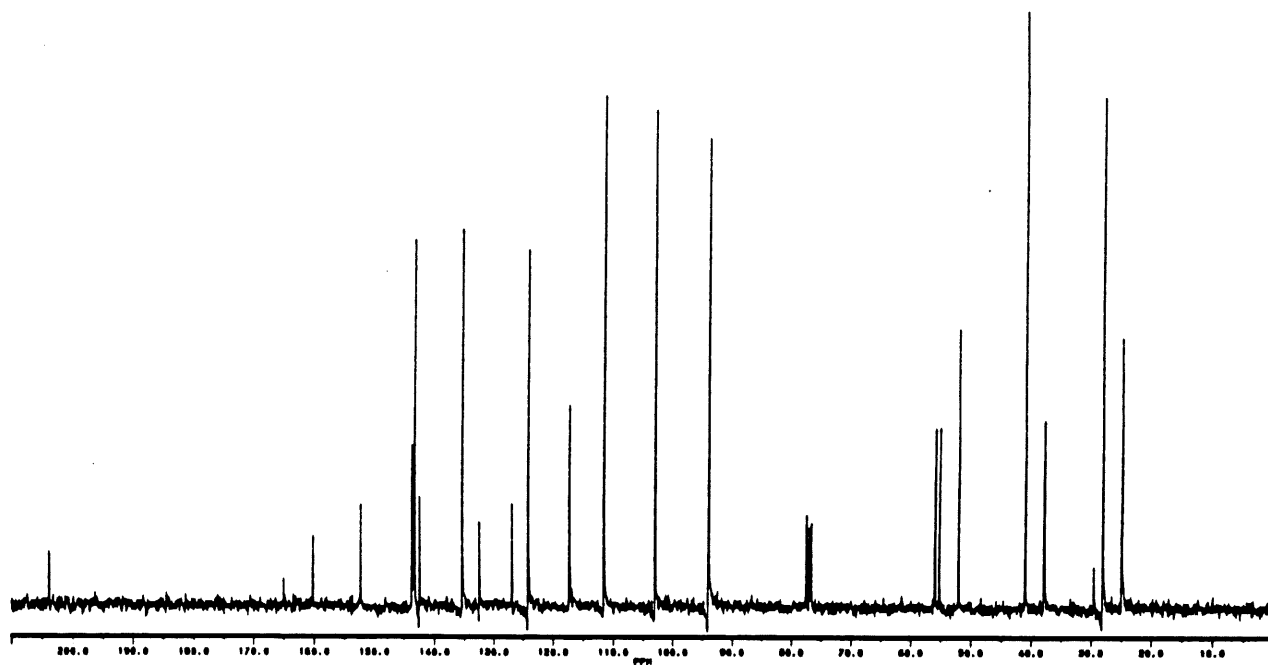
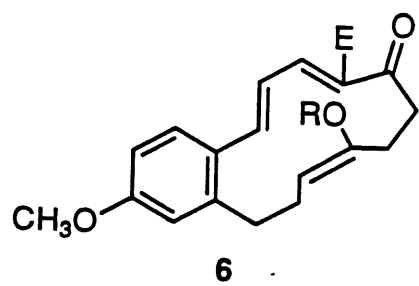
56

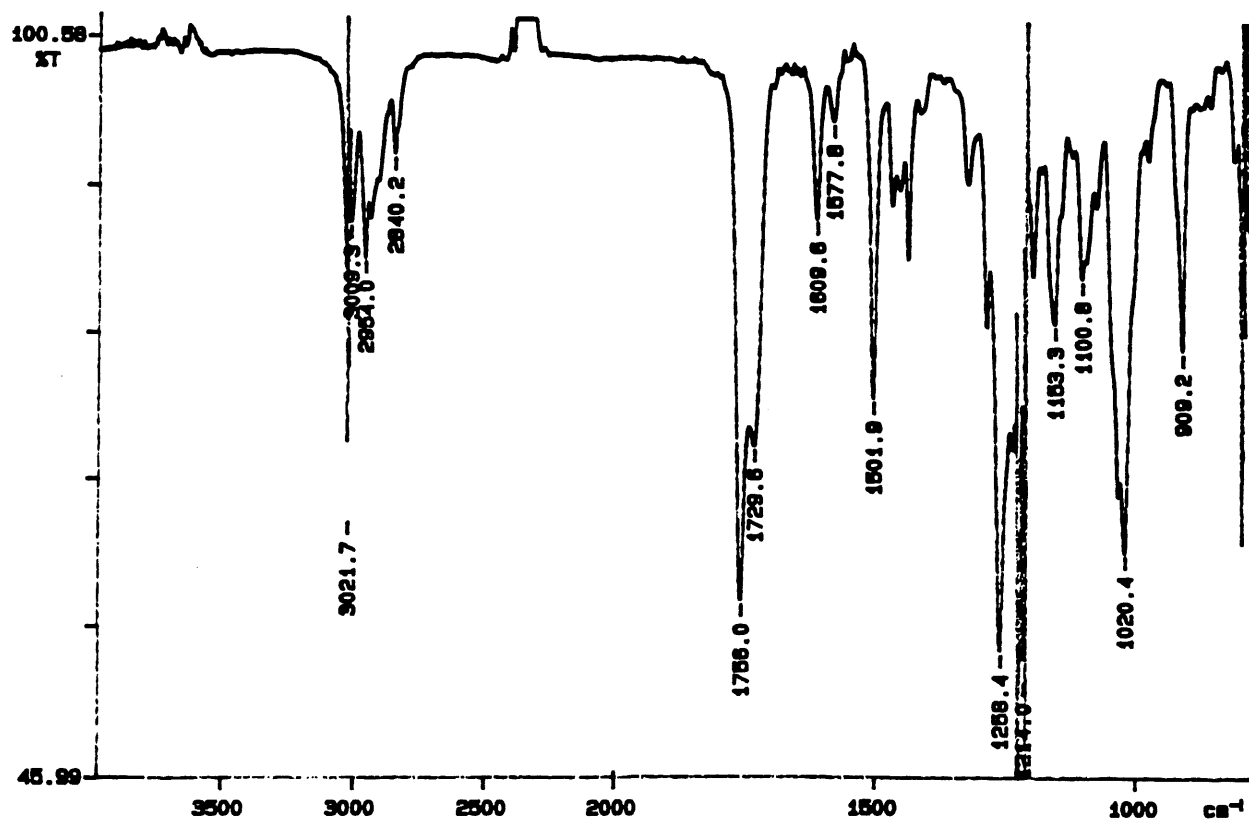
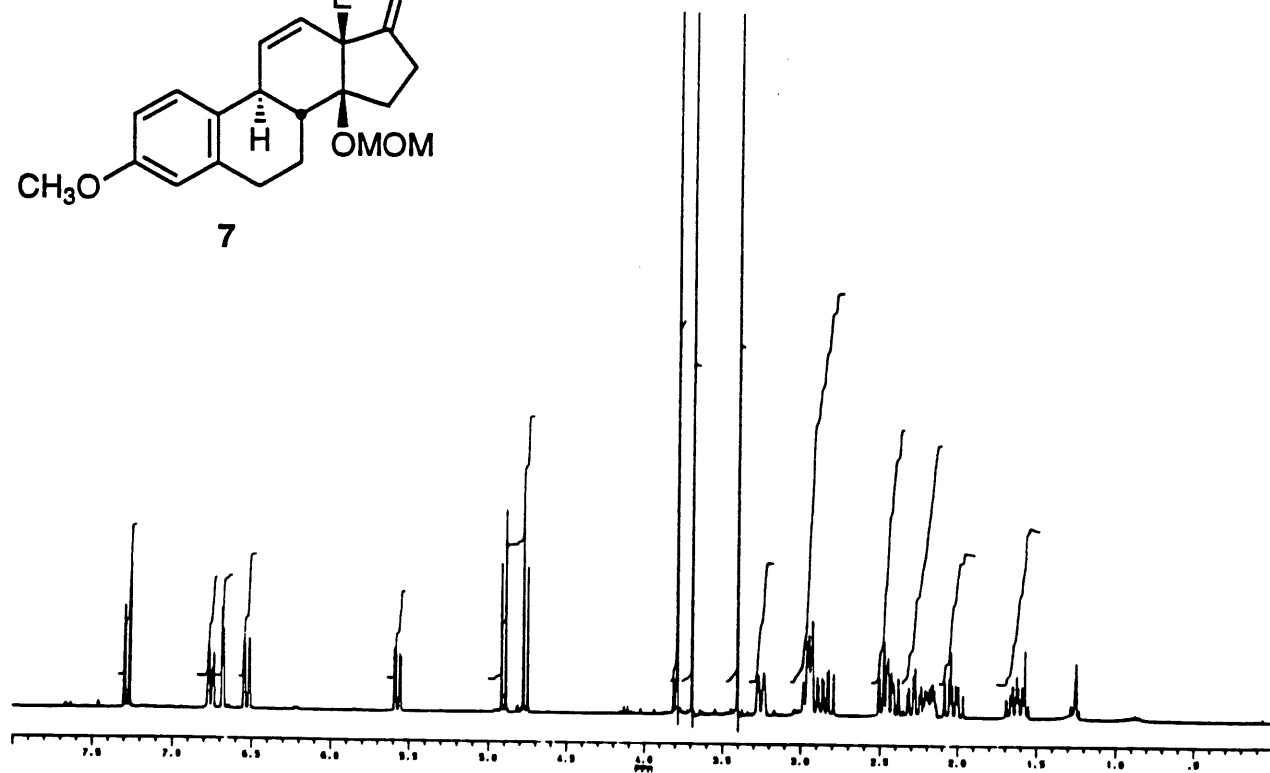
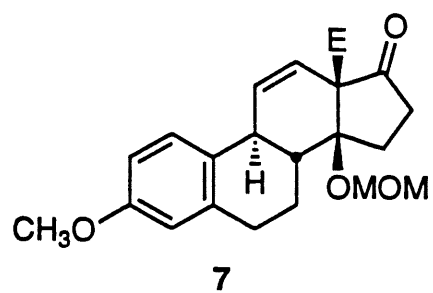


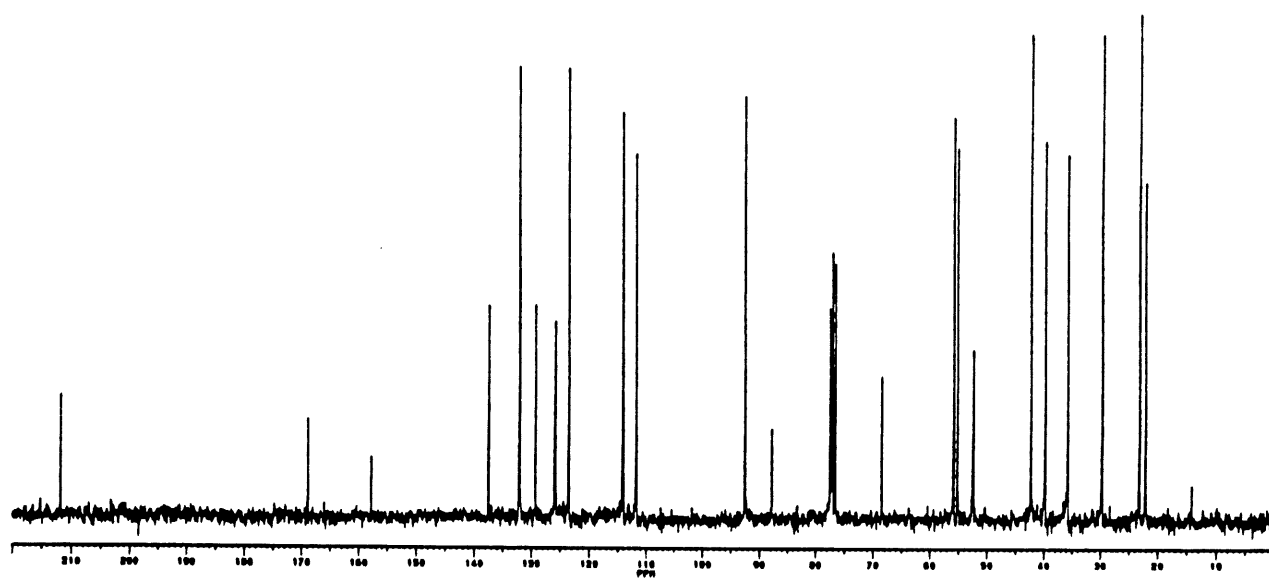
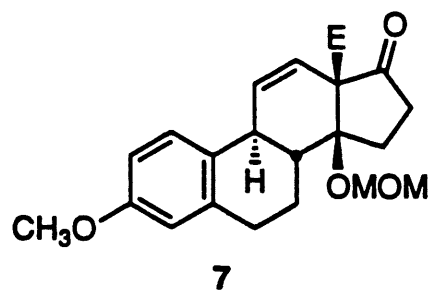


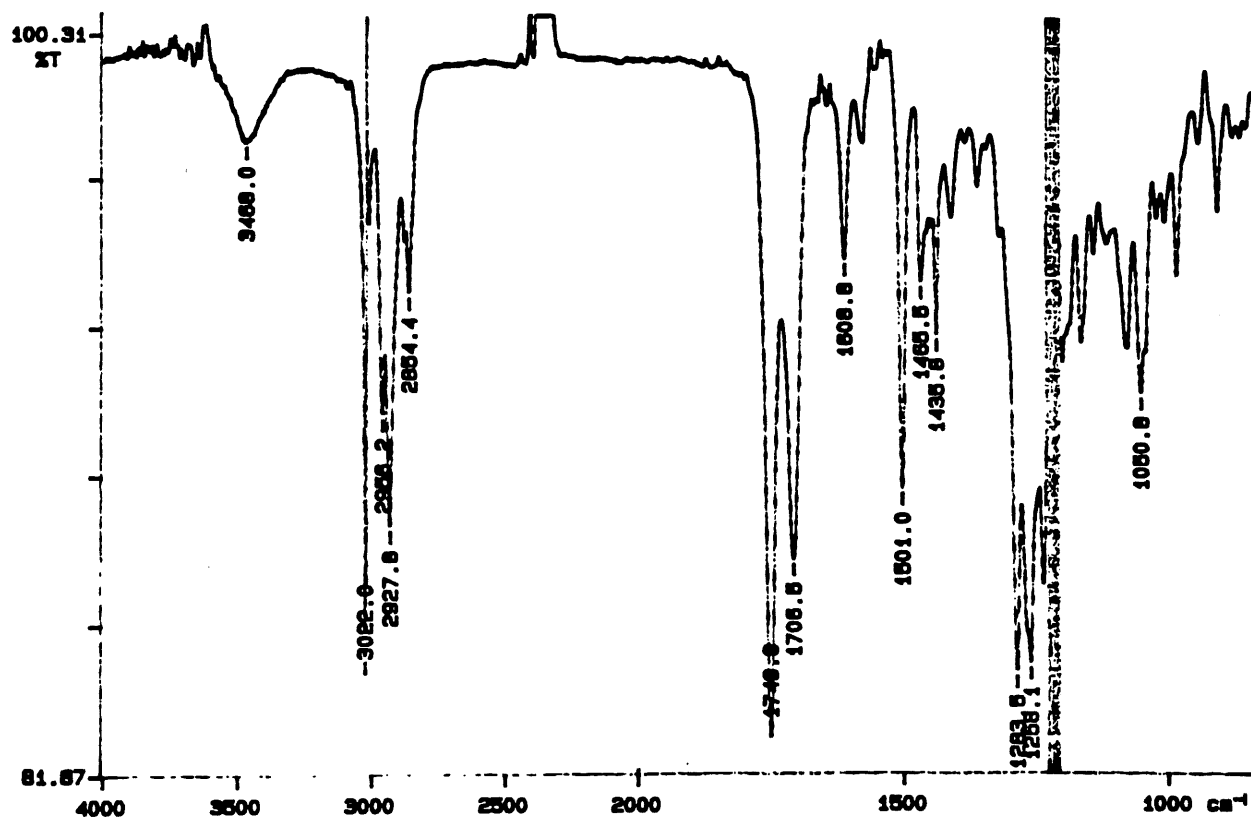
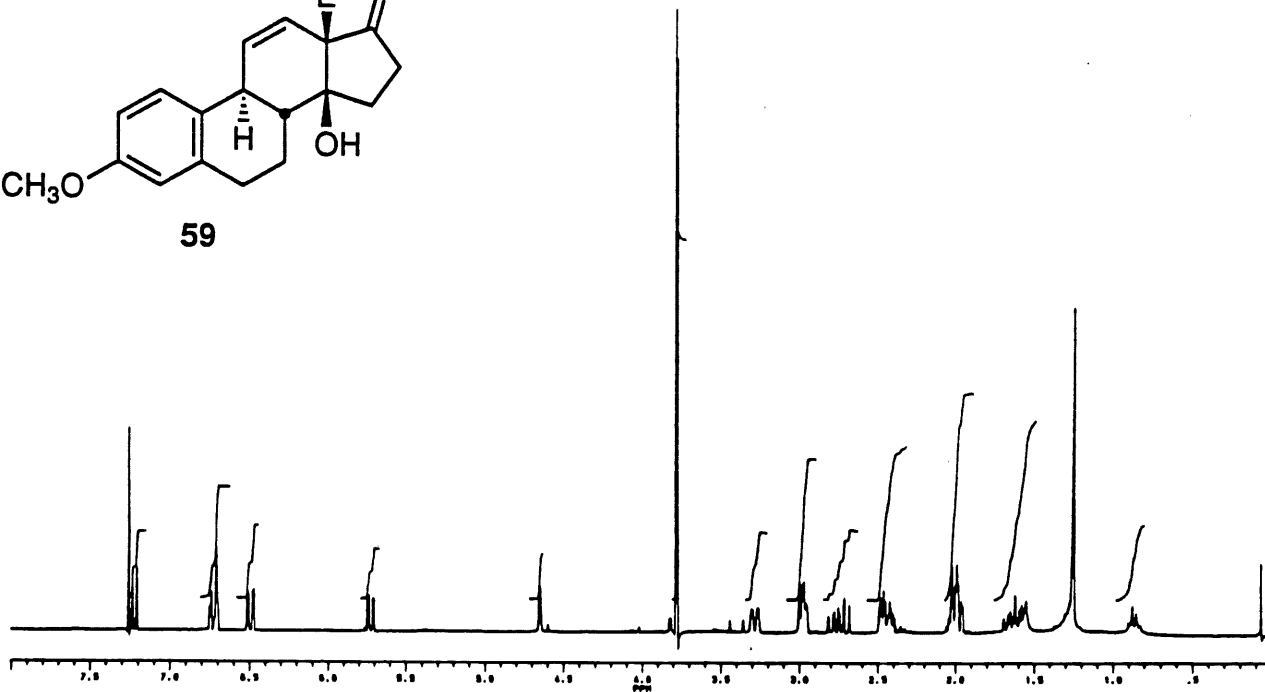
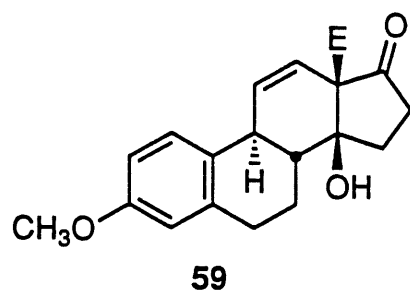
**57**

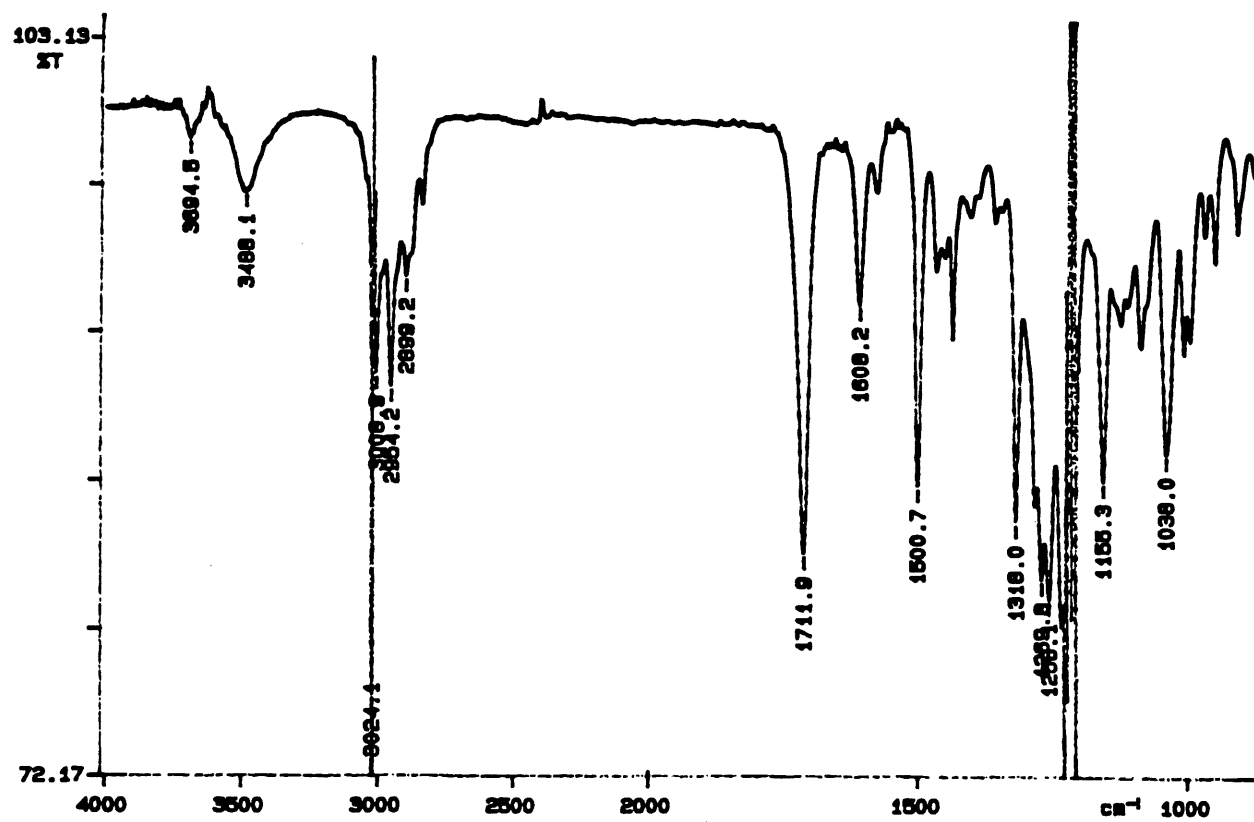
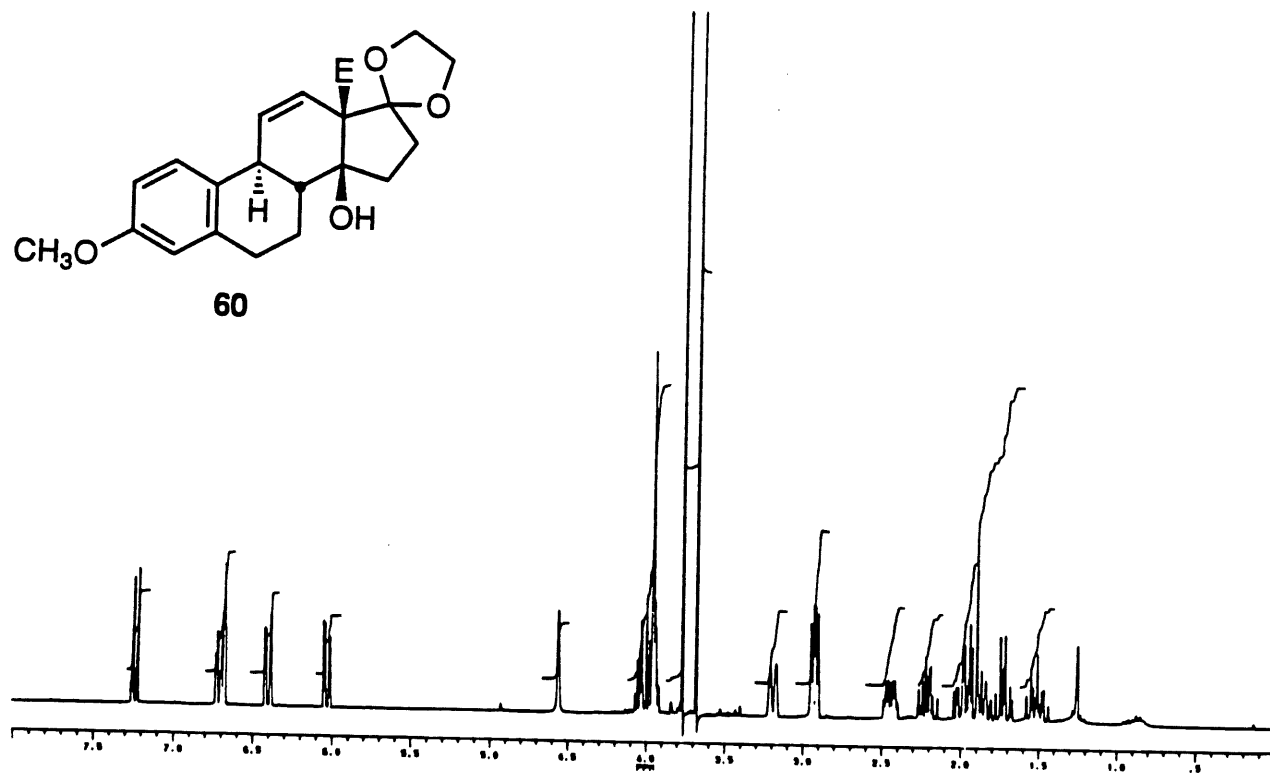
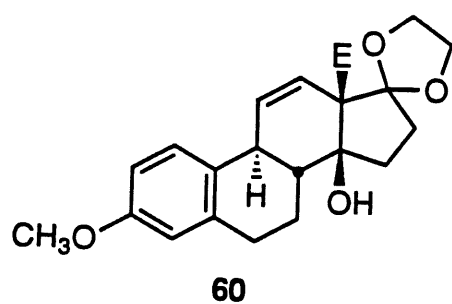


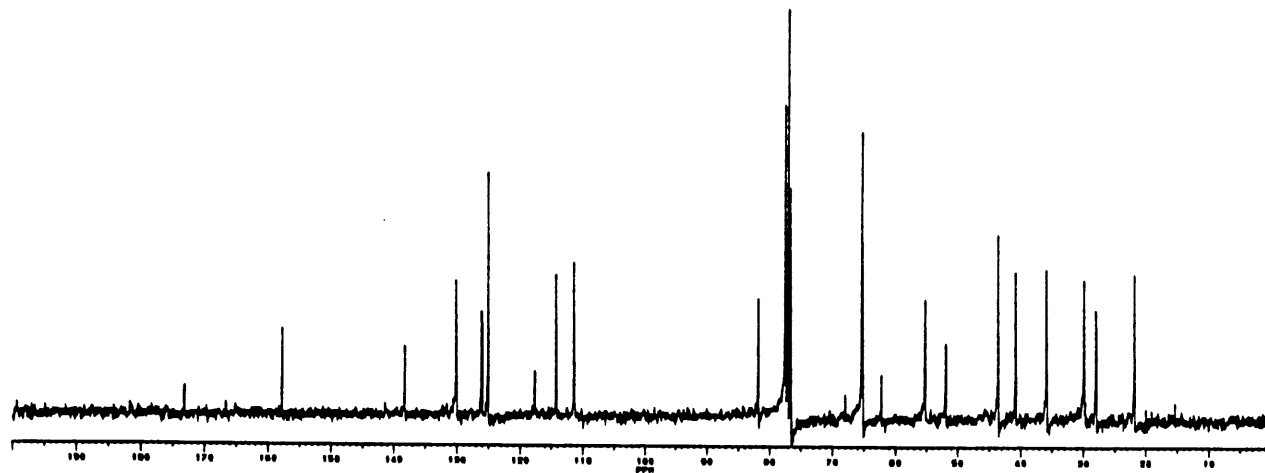
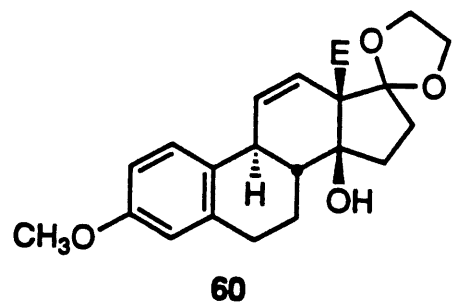


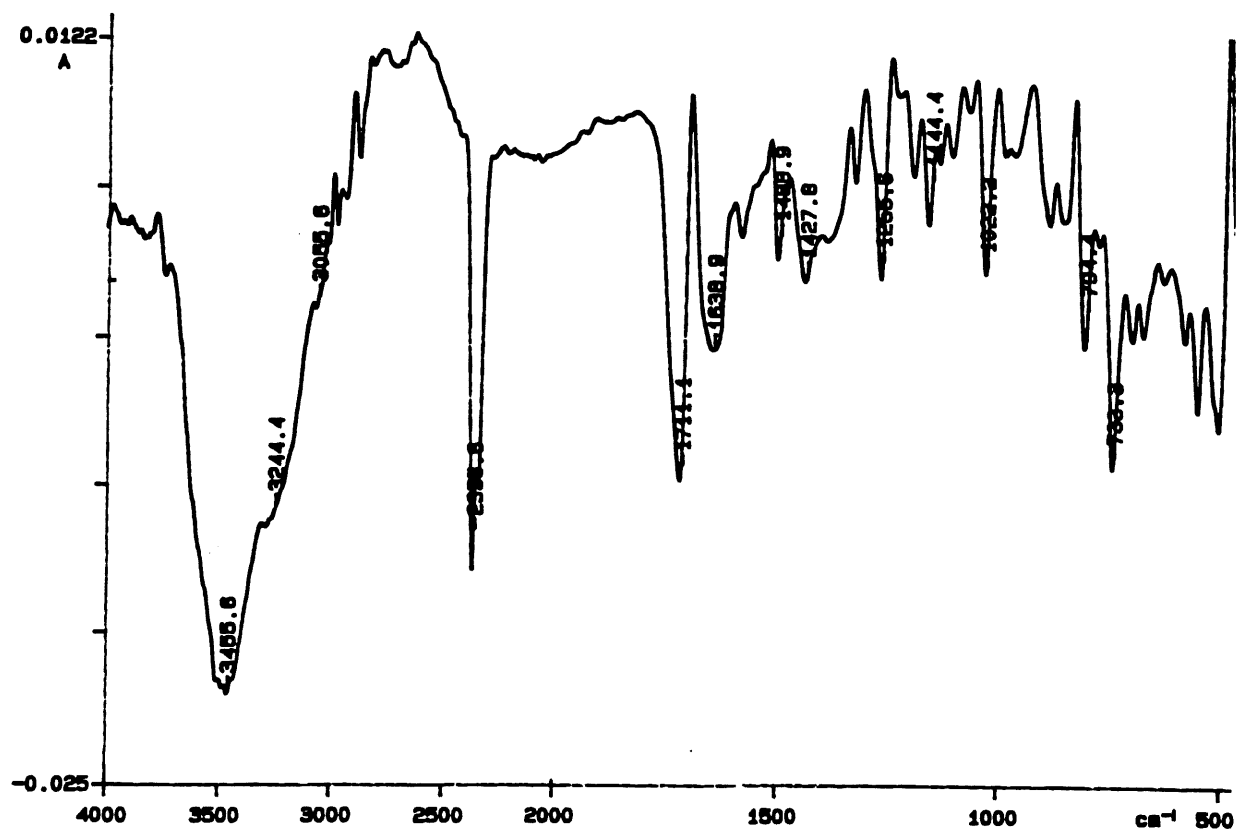
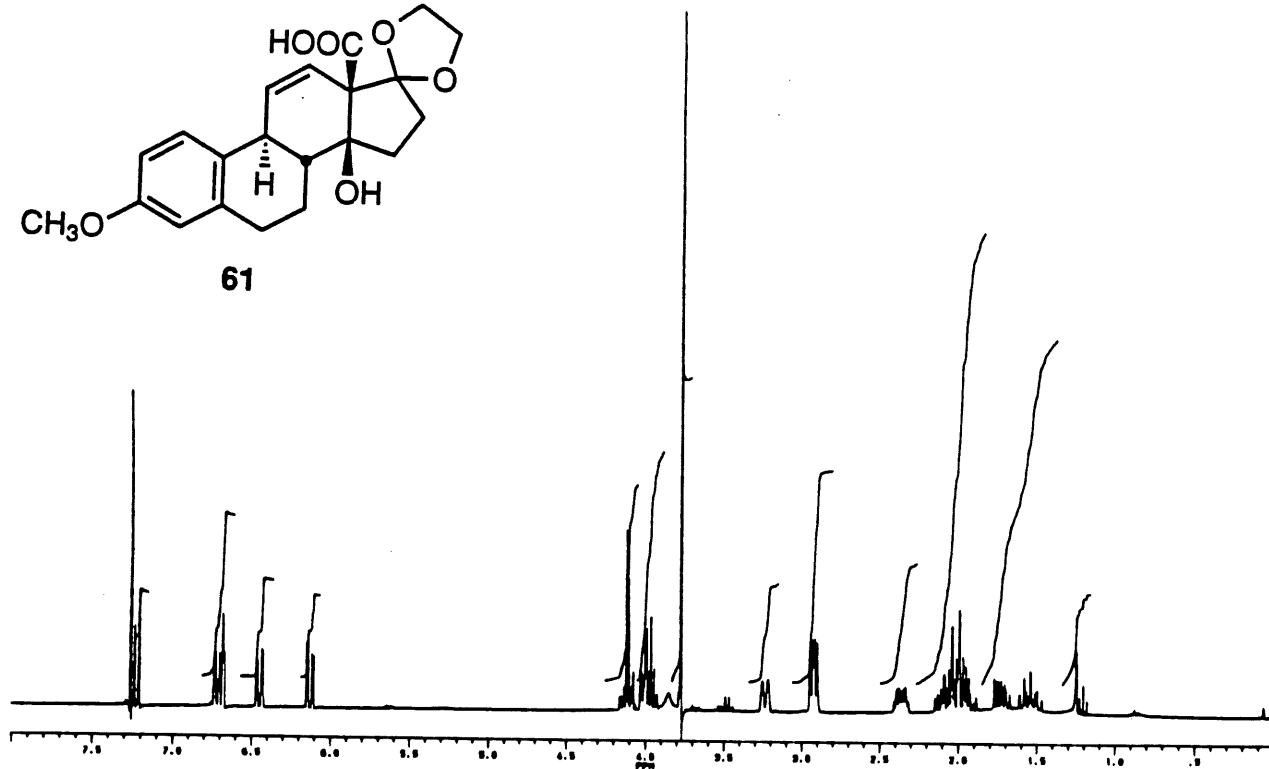
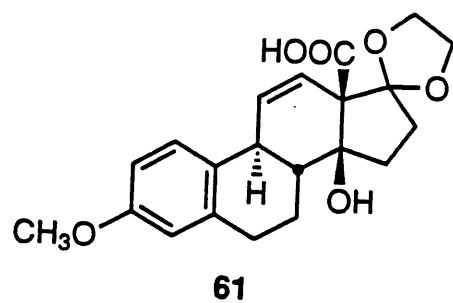


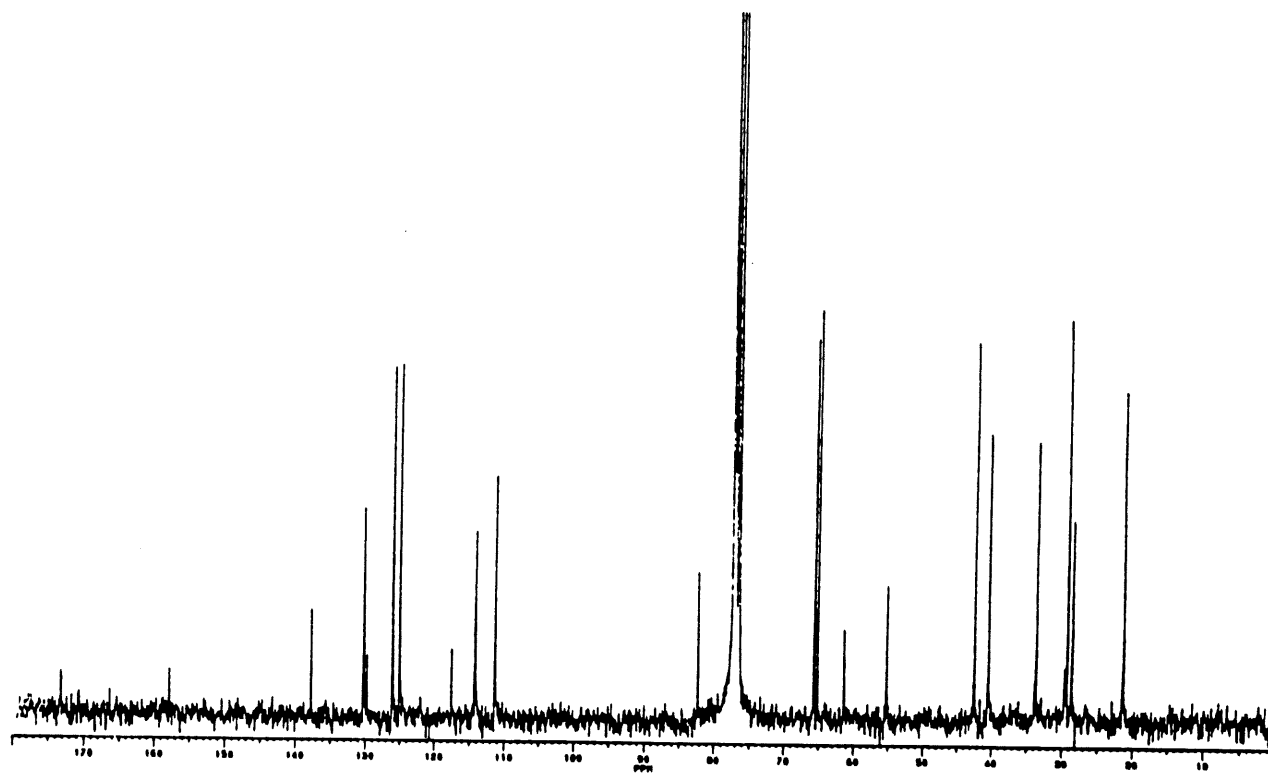
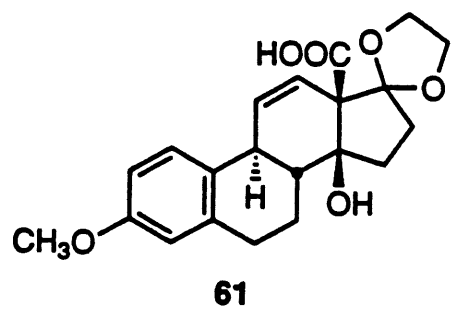


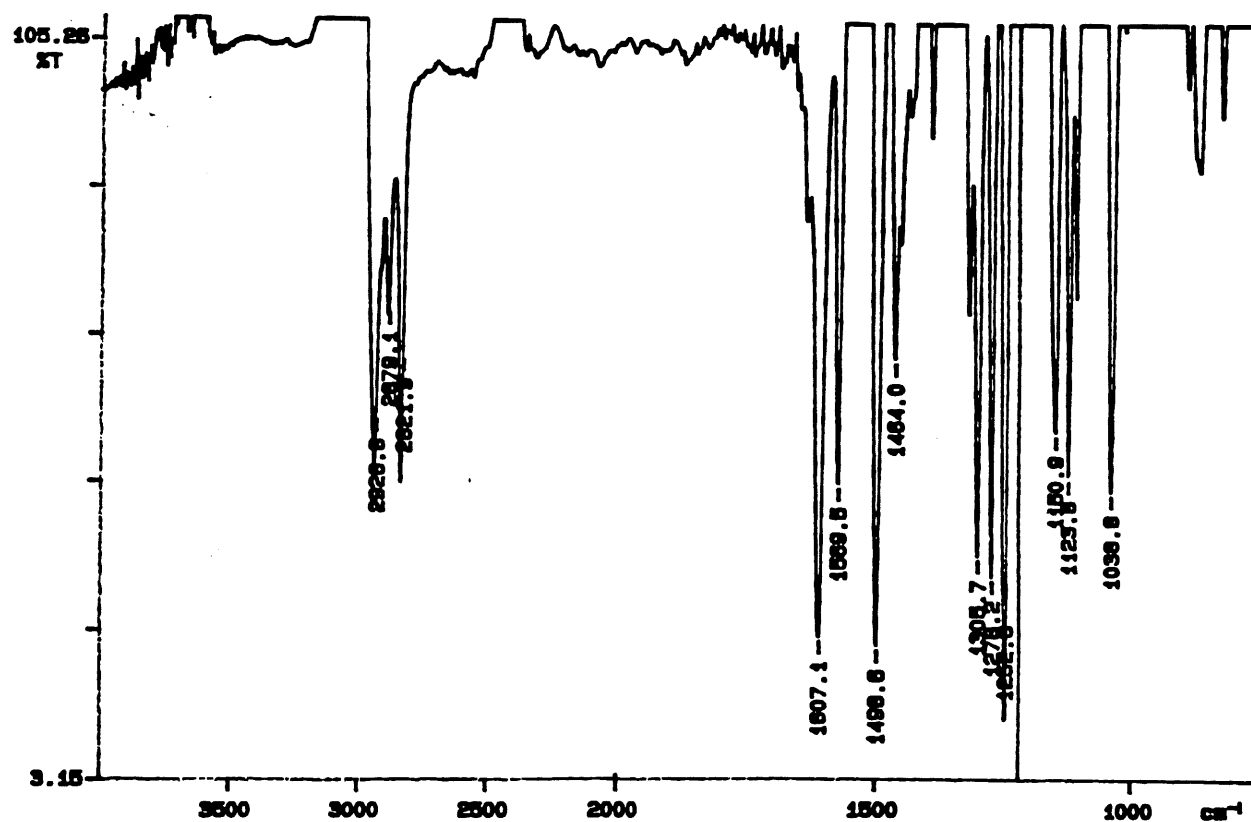
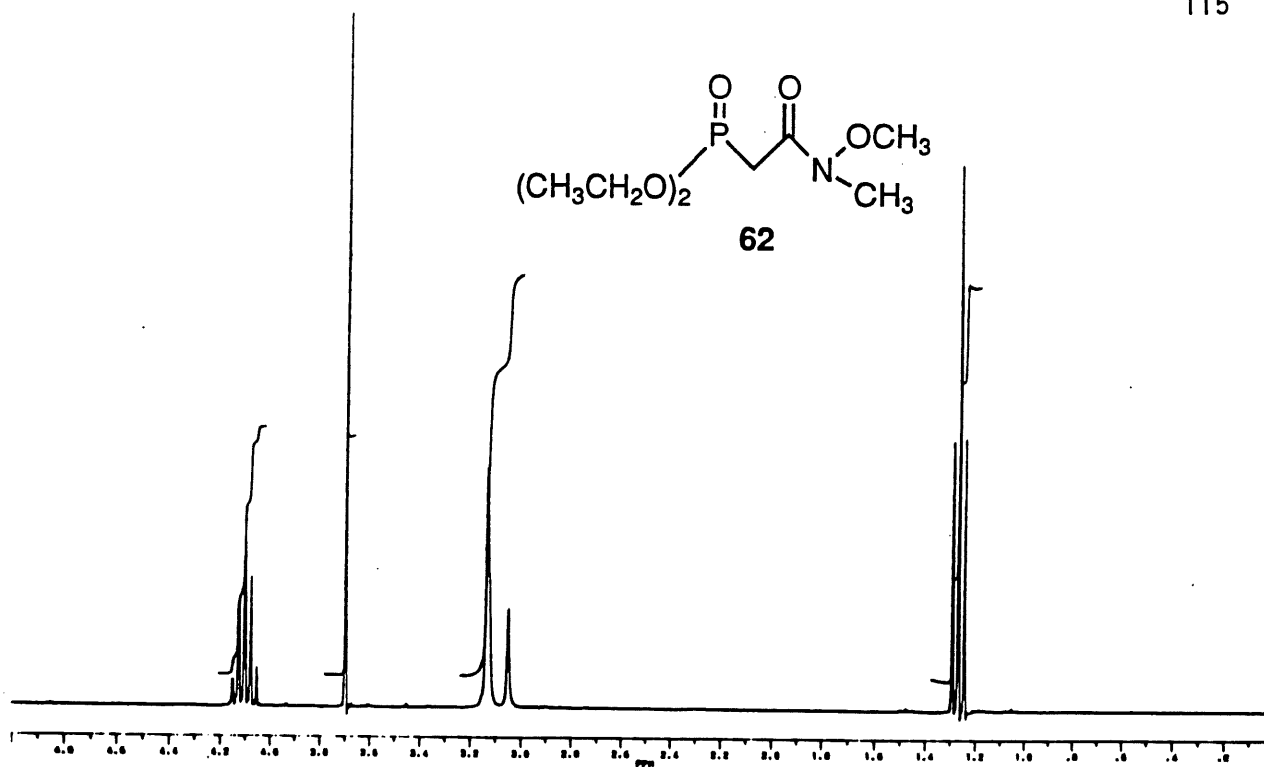


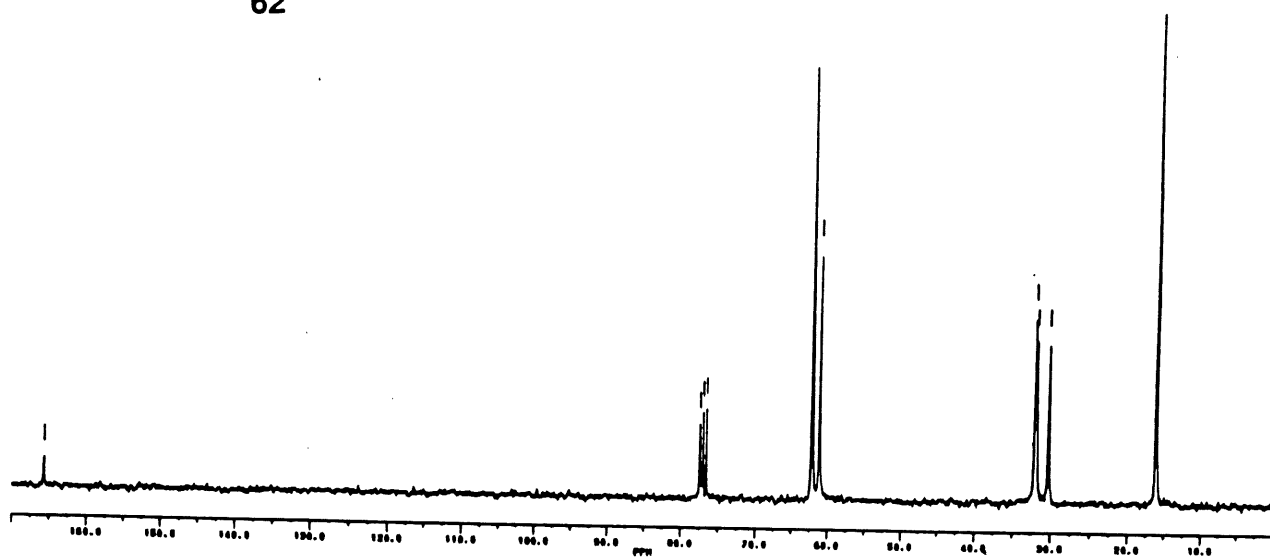
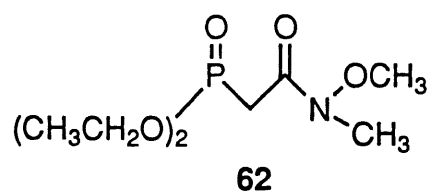












BIBLIOGRAPHIE

1. F. AFTALION. Histoire de la chimie, Masson, Paris, 1988.
2. H.HART, J.M. CONIA. Introduction à la chimie organique, Interéditions, Paris, 1987.
3. L.F. FIESER, M.FEISER. Steroïds, Reinhold Publishing Corporation, Baltimore, 1959.
4. T.R. WATSON, H.T. ANDREW CHEUNG, R.E. THOMAS. Natural products and drug developpement, Alfred Benzon Symposium 20, Munksgaard, Copenhagen, 1984.
5. P. DESLONGCHAMPS. Aldrichimica Acta 24, 43 (1991).
6. P. SOUCY. Résultats non-publiés
7. (a) P. LANGLOIS. Mémoire de maîtrise. Université de Sherbrooke (1993),
(b) P.LANGLOIS. Rapport final, Juillet 1993-Avril 1994, Université de Sherbrooke.
8. J. BOUTAGY, R. THOMAS. Chem. Rev. 74, (1974).
9. T.R. KELLY, T.E. SCHMIDT, J.G. HAGGERTY. Synthesis, 544 (1974).
10. E. NAKAMURA. Tetrahedron Lett. 22, 663 (1981).
11. K.FUJI, S. NAKANO, E. FUJITA, Synthesis, 276 (1975).
12. D.F. NETZ, J.L. SEIDEL. Tetrahedron Lett. 33, 1957 (1992).
13. S.H. HUCKIN, L. WEILER. Can. J. Chem. 52, 2157 (1974).

14. E.W. COLLINGTON, A.J. MEYERS. *J. Org. Chem.* 36, 3044 (1971).
15. A. ROUGHTON. Mémoire de maîtrise. Université de Sherbrooke (1988).
16. C. GENNERI, W.C. STILL. *Tetrahedron Lett.* 24, 4405 (1983).
17. K. KUNDO, D. TUNEMOTO. *Tetrahedron Lett.* 17, 1397 (1975).
18. B.M. TROST and al. *Tetrahedron Lett.* 39, 3477 (1976).
19. G.A. MOLANDER, G. HAHN. *J. Org. Chem.* 51, 1135 (1986).
20. M. A. TIUS, A. FAUQ. *J. Am. Chem. Soc.* 108, 6389 (1986).
21. K. C. NICOLAOU, T. K. CHAKRABORTY, R. A. DAINES, N. S. SIMPKINS. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 413 (1986).
22. M. L. MORIN-FOX, M. A. LIPTON. *Tetrahedron Lett.* 34, 7899 (1993).
23. J. A. MARSHALL, W. J. DUBAY. *J. Org. Chem.* 59, 1703 (1994).
24. J. A. MARSHALL, R. C. ANDREWS, L. LEBIODA. *J. Org. Chem.* 52, 2378 (1987)
25. A. MAKRIYANNIS, E.E. SMISSMAN, *J. Org. Chem.* 38, 1652 (1973).
26. Y. JURONG, H.S. CHO, J.R. FALCK. *J. Org. Chem.* 58, 5892 (1993).
27. T. TSUNODA, J. OTSUKA, Y. YAMAMIYA, S. ITO. *Chem. Lett.*, 539 (1994).
28. S. ITO, T. TSUNODA. *Pure Appl. Chem.* 66, 2071 (1994).

29. T. TSUNODA, M. NAGAKU, C. NAGINO, Y. KAWAMURA, F. OZAKI, H. HIOKI, S. ITO. *Tetrahedron Lett.* 36, 2531 (1994).
30. H. J. REICH, J. M. RENG, I. L. REICH. *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5434 (1975).
31. D. H. R. BARTON, D. J. LESTER, S. V. LEY. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 130 (1978).
32. L. A. PAQUETTE, H. J. KANG. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 2610 (1991).
33. Y. DORY. Laboratoire de modélisation moléculaire, Université de Sherbrooke.